Internationale ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 491/10, A61K 31/55, C07D 491/14 // (C07D 491/10, 317:00, 223:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 97/40049

A1(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

30. Oktober 1997 (30.10.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT97/00074

(22) Internationales Anmeldedatum:

21. April 1997 (21.04.97)

(30) Prioritätsdaten:

A 716/96

19. April 1996 (19.04.96)

AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SANOCHEMIA LTD. [MT/MT]; 136, St. pher Street, Valetta (MT).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CZOLLNER, Laszlo [AT/AT]; Landeggerstrasse 7, A-2491 Neufeld (AT). FRÖHLICH, Johannes [AT/AT]; Arbeitergasse 50, A-1050 Wien (AT). JORDIS, Ulrich [AT/AT]; Hofzeile 6, A-1190 Wien (AT). KÜENBURG, Bernhard [AT/AT]; Billrothstrasse 39/3/10, A-1190 Wien (AT).
- (74) Anwälte: BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE. SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: NEW BENZAZEPINE DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME AND THEIR USE TO PREPARE **MEDICAMENTS**
- (54) Bezeichnung: NEUE BENZAZEPINDERIVATE, DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VERWENDUNG DERSELBEN ZUM HERSTELLEN VON ARZNEIMITTELN

(57) Abstract

New derivatives of benzazepine are disclosed, in particular of benzofuro[3a,3,2,ef][2]benzazepine, having the general formula (I), as well as new compounds of general formula (III). Also disclosed are medicaments which contain compounds of formulas (I) and/or (III) and may be successfully used for treating Alzheimer disease and related demential states, as well as the Langdon-Down syndrome.

(57) Zusammenfassung

Neue Derivate des Benzazepins, insbesondere des Benzofuro[3a,3,2,ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (I) und neue Verbindungen der allgemeinen Formel (III). Beschrieben werden auch Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formeln (I) und/oder (III), die zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms erfolgreich eingesetzt werden können.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL AM AT AU AZ BA BB BE BF BG CG CG CM CN CU CZ DE DE EE	Albanien Armenien Osterreich Australien Aserbaidschan Bosnien-Herzegowina Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Belarus Kanada Zentralafrikanische Republik Kongo Schweiz Cöte d'Ivoire Kamerun China Kuba Tschechische Republik Deutschland Danemark Estland	ES FI FR GA GB GE GH GN GR HU IS IT JP KE KG KP LC LI LK	Spanien Finnland Frankreich Gabun Vereinigtes Königreich Georgien Ghana Guinea Griechenland Ungarn Irland Israel Island Italien Japan Kenia Kirgisistan Demokratische Volksrepublik Korea Republik Korea Kasachstan St. Lucia Liechtenstein Sri Lanka Liberia	LS LT LU LV MC MD MG MK ML MN MR MW MX NE NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SG	Lesotho Litauen Luxemburg Lettland Monaco Republik Moldau Madagaskar Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien Mali Mongolei Mauretanien Malawi Mexiko Niger Niederlande Norwegen Neuseeland Polen Portugal Rumanien Russische Föderation Sudan Schweden Singapur	SI SK SN SZ TD TG TJ TM TR TT UA UG US VN YU ZW	Slowenien Slowakei Senegal Swasiland Tschad Togo Tadschikistan Turkmenistan Turkei Trinidad und Tobago Ukraine Uganda Vereinigte Staaten von Amerika Usbekistan Vietnam Jugoslawien Zimbabwe
----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Neue Benzazepinderivate, diese enthaltende Arzneimittel und Verwendung derselben zum Herstellen von Arzneimitteln

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen und Arzneimittel enthaltend die neuen Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe.

Die Erfindung bezieht sich in gleicher Weise auf die Verwendung der neuen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms (Mongolismus, Trisomie 21).

15

Die Säureadditionssalze von Galanthamin, das die chemische Strukturformel

20

25

hat, sowie einige seiner Analoga sind als pharmazeutische Wirkstoffe mit inhibitorischer Wirkung auf das synaptische 30 Enzym Acetylcholinesterase bekannt. Galanthamin wird daher bei Lähmungserscheinungen im Gefolge von Poliomyelitis und bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems pharmakologisch angewandt.

35 Galanthamin und einige seiner Derivate werden auch bei der symptomatischen Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände eingesetzt (EP 236 684 Bl).

Galanthamin ist chemisch gesehen ein Alkaloid der Morphingrup-

pe, das aus Schneeglöckchen (Galanthus woronowii, G. nivalis usw.) und anderen Amaryllidaceen gewonnen werden kann.

Neben der Gewinnung von Galanthamin aus pflanzlichen Quellen 5 sind auch chemische Syntheseverfahren für Galanthamin und dessen Analoga einschließlich ihrer Säureadditionssalze bekannt geworden (WO 95/27715).

Das Down-Syndrom ist auf eine Verdreifachung des Chromosoms
10 Nr. 21 zurückzuführen, d.h. die Patienten haben einen Satz von
47 statt 46 Chromosomen, was zytologisch relativ einfach nachzuweisen ist. Trisomie 21 ist mit mittelgradiger bis schwerer
geistiger Behinderung und einer Reihe körperlicher Dysmorphiezeichen verbunden. Eine ursächliche Therapie ist derzeit nicht
15 möglich. Die bestehenden Behinderungen lassen sich durch gezielte therapeutische Maßnahmen beeinflussen, jedoch bleibt
eine Hilfsbedürftigkeit in der Regel bestehen.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind neue Benzaze-20 pin-Derivate, insbesondere Derivate des Benzofuro[3a,3,2,ef] [2]benzazepines.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind neue Benzazepin-Derivate, insbesondere Derivate des Benzofuro[3a,3,2,ef] 25 [2]benzazepines. Es handelt sich um Verbindungen der allgemeinen Formel (1)

$$R_4$$

$$R_4$$

$$R_5$$

$$R_1$$

$$R_4$$

$$R_5$$

$$R_1$$

$$R_4$$

$$R_5$$

$$R_1$$

$$R_2$$

$$R_3$$

$$R_2$$

$$R_4$$

$$R_7$$

$$R_6$$

$$R_7$$

Formel (I)

5 wobei

10

15

25

R₁, R₂ entweder gleich oder verschieden sind und

•Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, NH₂, CF₃ oder

•eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder

(Ar)Alkyloxygruppe oder

•eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere (C₁-C₆),

gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder

(Ar)Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert ist oder

eine COOH, COO(Ar)Alkyl, CONH, CON(Ar)Alkyl Gruppe oder

•- $(CH_2)_a$ -Cl, - $(CH_2)_a$ -Br, - $(CH_2)_a$ -OH, - $(CH_2)_a$ -COOH, - $(CH_2)_a$ -CN,

-(CH₂)_n -NC, darstellen, wobei

•R₁-R₂ auch gemeinsam als -CH=CH-CH=CH-, -O-(CH₂)₀ -O-, mit n = 1-3 definiert sein können.

 $R_3 = R_1$, insbesondere OH und OCH₃, weiters

 R_1-R_2 gemeinsam:-O-(CH₂)_n-O- bilden können, wobei n = 1 - 3

- 20 R₄, R₅: entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-, (Ar)Alkinyl-mit
 - S-R₈, wobei R₈ Wasserstoff oder eine niedere (C₁-C₁₀) ,gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist
 - SO-R₈, SO₂R₈
 - OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS),
 - O-CS-N-R_s (Thiourethane),
 - O-CO-N-R₉, wobei R₉ die folgenden Bedeutungen hat:

10

15

20

 O-CO-R₈ (Ester, R₈ siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem Substituitionsmuster von Aminosäuren, wie

• weiters : R_4 , R_5 = gemeinsam Hydrazone (=N-NH- R_{10} , =N-N(R_{10} , R_{11}), Oxime (=N-O- R_{11}) wobei R_{10} Wasserstoff, eine niedere (C_1 - C_6) ,gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl -oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und R_{11} Wasserstoff, eine niedere (C_1 - C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist

sowie Substituenten vom Typ:

 $Y_1, Y_2 = 0, S, NH oder N-R_{10}$ (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

wobei f
ür den Fall, daß R₄ ≠ H darstellt R₃ auch OH bzw. f
ür den Fall daß R₃ ≠ H darstellt R₄ auch OH sein kann.

G₁, G₂: gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

- -C(R₁₃, R₁₄)-, wobei R₁₃, R₁₄ Wasserstoff. OH, eine niedere ,gegebenenfalls verzweigte,
 gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C₃ bis C₃- Spiroring) sein können.
- Weiters G₁ und G₂ gemeinsam

10

15

mit m = 1 bis 7 darstellt.

 G_3 -CH₂- oder =CO darstellt.

 \mathbf{R}_6 eine Gruppe $-(\mathbf{G}_4)_p - (\mathbf{G}_5)_q - \mathbf{G}_6$ mit p,q = 0 - 1 darstellt, in der

 $\mathbf{G_4}$ folgende Definitionen erfüllt:

- $-(CH_2)_r$, $-C(R_{15}, R_{16})$ - $(CH_2)_r$, mit r = 1-6 und R_{15} , R_{16} = Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,
- -O-, oder -NR₁₅-

$$CH_{2}$$
)s

(CH₂)t mit s = 1-4, t = 0-4

also ein ortho, meta, oder para disubst. Aromat

 G_7 , wobei $G_7 = NR_{15}$, O oder S darstellt,

 G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß p = 1 ist zusätzlich -S-darstellt,

G₆ folgende Definitionen erfüllt:

$$R_{17}$$
 R_{18}
 R_{19}
 R_{20} mit

• R₁₇, R₁₈, R₁₉, und R₂₀ sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff,

10

niedere, gegebenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei R₁, und R₁₈ bzw. R₁₉ und R₂₀ gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

- $G_9 = O, S, NH, NR_{21}, -(CH_2)_0$
 - R₂₁ = CHO, COOR₁₂, oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere mehrere F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃ CHO, COOH.
 COOAlkyl, SO₃H, SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondre 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl) oder
 - eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F,
 Cl, Br, J, NO₂, NH₂, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃ Gruppen gleich oder
 verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

G kannt weiters sein:

$$(CH_2)s$$

$$R_{17}$$
 $(CH_2)n$

$$R_{18}$$
 $CH_2)n$

$$R_{18}$$
 $CH_2)n$

$$(CH_2)n$$
 $(CH_2)s$
 $(CH_2)s$
 $(CH_2)s$
 $(CH_2)s$
 $(CH_2)s$

15

• -CHO, COOR₁₇, -CONR₁₇

10

15

20

- eine niedrige, gegebenfalls verzweigte, gegebenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkinyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,
- -O-R₁₇, -NR₁₇R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC.

R₇ ist gleich R₆ oder stellt -O⁽⁻⁾ (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R₆ und R₇ auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

• [X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R₅ und R₆ vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.

• Z = N, bzw. N* für den Fall, daß R_6 und R_7 gemeinsam vorhanden sind und R_7 ungleich O ist.

Einen Sonderfall der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

$$R_3$$
 R_2
 R_1
 R_3
 R_4
 R_5
 R_5
 R_6
(Formel (II)

wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben. Diese Formel entsteht formal aus Formel (I), indem die Bindung von C_1 zum "Furan" Sauerstoff gebrochen und stattdessen von C_1 direkt an Z gebildet wird.

Weiters umfasst die Erfindung die neue, substituierte überbrückte Basen der allgemeinen Formel (III) und deren Herstellung, insbesondere 2.5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane:

$$R_{23}$$
 R_{17}
 $(CH_2)n$
 R_{18}
 R_{17}
 $(CH_2)n$
 R_{22}
 $(Formel III)$

wobei R22

ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, OH,
 Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃, CHO, COOH, COOAlkyl, SO₃H, SH, S-Alkyl
 -Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest oder

eine Methylgruppe, welche durch 2 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere
 F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃, CHO, COOH,
 COOAlkyl, SO₃H, SH, S-Alkyl -Gruppen gleich oder verschieden substituierte
 Phenylgruppe(n) substituiert ist,

10

15

5

R₁₇, R₁₈, n, s, die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und

$$\mathbf{R}_{23} = -(G_5)_q - (G_4)_p - G_9$$

wobei G_4 und G_5 die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und G_5 definiert ist als:

Wasserstoff, F,Cl,Br,J, OH, O-Ts, O-Ms, O-Triflat, COOH, COCl CHO, -O-R₁-, -NR₁,R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC oder andere für nukleophile Substitutionen. Additionsreaktionen, Kondensationsreaktion etc. geeignete Gruppen.

Beispiele für diese Verbindungstypen:

20

Diese Verbindungen der allgemeinen Formel (III) stellen nicht nur pharmazeutisch eine interessante

PCT/AT97/00074

9

Verbindungsklasse dar, sondern finden auch als Substituenten in einer Vielzahl von Grundkörpern Anwendung. Beispiele stellen die Verbindungen 105 bis 109 dar.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms erfolgreich eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft in gleicher Weise die Verwendung der vorstehend genannten Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzen, sowie für die Behandlung des Langdon-Down-Syndroms.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß die in der nachstehenden Übersicht genannten Verbindungen. In der Übersicht sind auch die für die Wirksamkeit mit maßgeblichen ACHE-Hemmwerte (IC⁵⁰, das ist die 50% Hemm-Konzentration) der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben.

15

20

25

10

5

Die Hemmung Acetylcholinesterase wurde nach einer modifizierten Methode von Ellmann (Lit. 44) bestimmt, wobei als Serum Humanserum aus einem pool von 10 Probanden verwendet wurde. Methode: 520 μ l Lösung der Testsubstanz (es wurden Konzentrationen von 10^{-4} bis 10^{-7} , in Ausnahmefällen bis 10^{-9} Mol/Liter verwendet) in 0.02 M Tris(hydroxymethyl)aminomethan-lösung, mit HCl auf pH = 7.8 gepuffert und 400 μ l m-Nitrophenollösung (Sigma Diagnostics, Art. 420-2) wurden in der Halbmikroküvette bei 37°C mit 40 μ l Cholinesterase - Lösung (Sigma Diagnostics, Art. 420-MC, im Verhältnis 1:15 mit Wasser verdünnt) und 160 μ l Serum inkubiert und über 5 Min. die Änderung der Absorption gegen einen Vergleichsprobe auf einem Beckmann DU-50 Spektralphotometer mit einem Kinetics Programm vermessen. Die Werte wurden in % gegen die Vergleichsprobe angegeben und aus dem Kurvenverlauf 50% Hemmkonzentration (IC⁵⁰) berechnet.

Übersicht der neuen Verbindungen vom Typ der

$$R_3$$
 R_2 R_1 R_3 R_4 R_5 R_5 R_6 R_7

allgemeinen Formel:

					_				_		٠.	. т	_		T	-1	_	_				Т			 ٦	
In Mal	9	2		4	\sim	m	0515	3										ଛ	70				<u> </u>			
		1			÷	π̃:		╁	-	5	ᅿ	된	当	CH,	五	된 된	되	뇘	CH,							
ပ်	CH,	5	C	Ö	D	Col		1	4					-	H	\exists	7	_	<u> </u>			-			 \dashv	
×	B.	•	•	•	Ŀ	<u>'</u>	\downarrow	<u>· </u>	-	-	_	_		<u>.</u>	-	-	-	z	z			\dashv	z		 \dashv	
7	ż	z	z	z	Z	Z		z	z	-	Z	Z	Z	Z	Z	z	Z.	_	,			-			 \dashv	
Α,	=	Ŀ	Ľ	Ŀ	ŀ		\dashv	+	-		•	Ŀ	Ľ	<u> </u>	├	ŀ	H		-	*		-			 \dashv	
R	СН,	E.	CH.	CH.	H	=		I	I	СНО	CH,	CHO	CH,	CH.		CHPh	H	CH,	CH,				CII,			
R,	=		Ξ.	10	r	E 3	=	Ŧ	HO	١	-0-cn/cnj/-0	CH(CH,)-O-	-0-CH-CH-O-		I.	-0-CH,-CH,-0-	-0-CH,-CH,-0-	O =	0 1	Ξ			=		 P	
R,	HO		НО	工	HO	용	HO	HO		H	-cu-cu-	(H)-0-			O-CH3-CH3-OH	10-0-	10-0-			(_	o.	—	0		=0 HS	
R,	7	<u> </u>	E,	£	E	£	CH,		5	E)	CH,	E)	CH,	CH.	CH,	Н	CH,	CH	CH,	CH	_		_	<u>ਤੰ</u>		
A.	-		=	-	+	+-	-	-	-+			Ξ	Ξ	Ξ	=	=	Ξ	Ξ	Ξ	Ξ				=	 	_
2	}-	=	ä	┿	+-	늅	ă		ă	þr	Br	Ξ	B	E	=	ä	B	ğ	ğ	=			_	=_	 	_
Chir.			(1/t)	1	3	(: <u>+</u>	\odot		ŧ	(-/+)	(-/+)	(-/±	3	E	3	1	(÷	=	(E	3				Ξ		
Subst. C	Ž	E S	╫	-	\dagger		~		9	7	∞	c	9	=	2	=	==	2	9	11				8-	 	

				,				·······
75		120	55	35	25	88	2.	
CH,		G.	CH,	CII,	CH,	CH,	CH,	CIF.
1			,					•
z		z	z	z	z	z	z	z
		,					,	•
CH,		ch,	сн,	CH,	CH,	CH,	CH,	сн,
Ξ		т					o.	0- NH-1-80C
	o- H2 	o- N - o-	o.	N S O-	o- N s	N No-	=	=
GH,		CH,	CH,	CII,	сн,	CH,	CII,	i.
H CH,			=		=			=
=			Ξ		=			=
3		£	€	ε	(-)	(÷)	Ξ	€
61		20	21	27	23	24	25	56

						
		>150	120	>>150	001	
CII,	CH,	Ĥ.	CH,	CH,	сн,	CII;
			•	•	•	
Z	z	z	z	z	z	z
,	•	•		•		
CH,	CH,	CH,	СН,	CH,	CH,	CH,
COOBINATIBOC	O. C008n NH-1-BOC	o.	O. S-CH,	O- S-CH ₃	o o o o o o o o o o o o o o o o o o o	
æ	Ξ	Ξ	H	π	#	
CH,	CH,	CII,	CII,	H. CH	CH,	CH,
	=	=	=	=	=	=
=	=	=	=	=	=	ž
Ξ Ξ	\overline{z}	<u> </u>	ε	Œ	Ξ	(-/1)
27	28	39	30	31	32	33

										·					ıınlösl	unlösl	70	unlöst		m		
CH ₁	. Е	Ę	된	ਤ ਤ	£	Ë,	ĊŦ,	£	£	CH,	CH,	Ë,	CH,	CH,	É	£	ĊĤ,	ä	5	CH,		i D
	$\overline{\cdot}$	•	·		·	,			•		•	·	•		٠	•		٠	,			•
Z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z	z		z
,	•	•		•	•	•	•	٠	•		•	•	1	•	٠	٠	-	-	·	,		å
СН,	n-Pentyl	Н	сн,	CH,	сн,	CH ₂ -Ph	Allyl	Allyl	Aliyl	CH ₂ -Ph	CH ₂ -Ph	CH ₂ -Ph	CH ₂ -Ph	COCH	n-Hexyl	Propargyl	сн,сообі	CH,CN	CH,CONH,	°	>	
Ι	Н	Н	Н	H	Н	Ethylenglykolketyl	0=	H	Н	0	Ξ	Н	0	Ŧ	Н	H	H	H	Н	Н		Ξ
.o	HO	O-TBDMS	O-TMS	O-TBDMS	O-TBDMS		n	НО	НО	A	НО	НО .		0-cocH ₃	НО	НО	HO	OH	ΙłÓ	110		IIO
СН,	CH,	<u>ਦ</u>	CH,	GH,	CH,	CH,	£,	ਲ ਜੁ	£,	CH,	ਜੁ	CH,	CH,	CH,	ਜੁ	E,	CH,	CH,	CH	CH,		CII
=	H	-	H	Ξ	Ξ	Ξ	_	⊢	Ξ	Ξ	┿~	-	Ξ	H	Ξ	Ξ	-	Ξ	-	×		=
	Br	ă	\vdash	ă	-	Ā	┝		₩.	ň	ĕ	Ξ	=	Br	ă	ğ	ā	ă	Ä			ĕ
(+/-) Br	(-/+)		(-/+)	(-/+)	(-/+)	(-/÷)		(-/+)		(÷)			(-/±)	(-/+)	(-/+)	(-/+)	_			(-/4)		(71)
+5	35	36	37	38	39	9	=	4	43	4	\$	91	47	48	ş	20	15	52	53	ೱ		55

							• •				_			-	_	-1				_	_	_		\Box	
		0,2			unlösl	uniosi			>150											unlösl	unlösl	unlösl	0S1×		
CII,	СН,	E,	Ę,	E	티	 			1	13	5	Œ,	Ę,	ž	Ę	ĊĦ,	GH,		Ċ.	£	Æ	E	Ę	Ę	
3	<u> </u>		+-			7	,		.†		1.			•			•		1				.		
	z	z	z	z	z	z	z		2/2	z	z	z	z	z	z	z	z		Z	z	Z	Z	z	z	
Z	-		1.	·	$\overline{\cdot}$	\cdot	$\overline{\cdot}$	\cdot	\cdot	$\cdot \mathbb{I}$		·	Ŀ	\cdot	-	•	Ŀ		1	ŀ	<u> </u>	1	1.	<u> • </u>	
, HO – Z	\(\sum_{z} \)	\z\	SO-CH.	CO-COOEt	со-(сн))-соосн	соосн,	1-BOC	CO-C ₁₃ H ₃₁	Ethyl	со-(сн.),-соон	HOUS-US	CHCHOH	CHCHNH.	СН,-СООН	CO-C,,H,,	CH,CN	<	,	> \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	100			- E3	GH,	
Τ	Ξ	Ξ	11	c 3	I I	I	1	T	I	Ξ	±	I I	E .	c			C	<u>.</u>		= N.OTs	= N-OH	= N-OH	= N-OCH,	= N-OCH,	±Z =
IIO	HO	НО		S	E 2	no no	100	5 5		3	HO	ЮН	K	НО	동	НО	공	НО							
	G.	CB.		동	3	É		H	#	100	H.	CH,	CH,	CH,	CH)	CH,	CH,	CH,		푼	15	15	: :	Cil	EH.
(I)	=	=		Э	\vdash	+	+		╅	= =	+	+-	Ξ	H	I	-	H	I		=	= =	: =		E	E
= <u>=</u>	- -	ä		Br	┝╼┿	-+	-+	- +	+	ء اد	百亩	Ä	Ξ	B	ā	=	=	Ξ		E	= =	= =		Ξ	目
(31)	(-/1)	€		(÷	(÷	<u> </u>	(÷)	<u> </u>	<u> </u>		<u> </u>	E	E	(-/±)	Ê	(:/±)	(÷	(-/±)		1			3	= 2	(+/-)
999) 25	288		53	H	19	62		\dashv	+	8 5	89	99	2	=	12	23	74		į		9	2 2	2	80

	<u></u>	e		0		- <u>-</u>	0	0		Г				
>150	ıınlö	>150	>15	>150		unlösl.	>150	>150		ş	8	7	\$	T
CH,	CH,	CII	CH	CH,	CH,	CH,	CH,	CH,		CH,	CH;	CH,	Ť	CH,
-		•			,			ļ. —			ğ.	อ	ວັ	
z	z	z	z	z	z	z	z	z		z	ż	ż	ż	ż
	·	·	·		Ŀ		'			·	£,	i d	£,	CII,
CH,	CH,	CH	cH,	сн,	сн	CH	CH,	CH,		CH,	, n - n - n - n - n - n - n - n - n - n	\(\sum_{z} \)	o	
= N-NH-CH,	= N•N(CH ₃),	=N- HN-(CH ₂) ₂ -OH	= N-NH-CHO	= N-NH-tBOC	= N-NH-pTs	N N NH2	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	lo=/	HOOD H	= N-NH,	OH II	H H	H	110
	=	=	Ξ	Н Н СН,	Ξ Ξ	Ξ Ξ	Н СП,	H II CH,		=	н п си,		11 CH,	11 II CII'
<u> </u>	\exists	Ξ	\exists	<u> </u>	\exists	(' +)	(74)	(-/+)		3	Ξ	\odot	\odot	⊙
æ	\$ <u>7</u>	83	₹	82	98	87	88	68		8	16	92	63	- 6.

c			unläsl		-:						
5		CII,	ਤ ਤ <u>ੇ</u> ਤ	0=0	0=0	3 E	Ę,		сн,	CII,	Ę.
	ਹ	:Ci	Br.		\sqcup	•	Ŀ				'
z	ż	ż	żżż		z:	_	T		Z	Z	Z
ĊĦ,	CH,	£,	इ हो	<u> </u>		+	<u> </u>				
		_z	. O. Propargyl	CH,-CONH,	CH,	CH,	(11)			-z	
=	Ξ	I	H E		в 0 в	Ŧ	=		H	=	=
110	HO	110	HO			O-TBDMS	HO	НО	HO	HO	НО
T)	G,	CH,	= = = = = = = = = = = = = = = = = = = =	5 E	Ę,	티	=	CH,	E.	CII,	£
=	=	=	+-+		╀╼┼	= =	E	Ξ	=	=	=
=	=	=	工	ΞΞ	ğ	ē ö	<u> </u>		=	<u>ā</u>	ž C
Ξ	ε	Ξ	Ξ	3	(+/-)	(-/±)		(-/+)	(-/+)	(-/±)	(7)
£ .	96	16	88	<u>इ</u>	<u> </u>	201		105	901	107	801

		,		_	, .
		> 150	7		
Ë	Ü,	CH,	Ċ,	CE,	Ë
		١.	.	١.	١.
z	z	z	z	z	z
	СН	CH,	¥	CH,	CH,
π.	-0-CH ₂ CH ₃ -0-	I	I	¥	I
НО	-0-CH ₂	HO	НО	НО	HO
II CH,	CH,	CH	CH,	CH,	CH,
=	I	Н	Н	Н	Ξ
Br	Br	Br	Н	NO2	NI,
(+/-) Br	(+/-) Br	(+)	(+/-)	(·)	\odot
601		Ξ	112	117	811

Sonderfall der allgemeinen Formel (I) ist die allgemeine Formel (II):

10

5

Formel (II)

Chiral	$\mathbf{R}_{\mathbf{i}}$	\mathbb{R}_2	R ₃	R ₄	R _s	G ₃	DB*	IC ₅₀
						CH	ia	5
(+/-)	Br	H	CH ₃	=0			<u>ja</u>	
(+/-)	Вг	H	CH,	OH	H _	CH ₂	ја	
			CH.	OH	Н	CH ₂	ja	>150
					н	CH ₂	nein	50
		(+/-) Br (+/-) Br (+/-) H	(+/-) Br H (+/-) Br H (+/-) H H	(+/-) Br H CH ₃ (+/-) Br H CH ₃ (+/-) H H CH ₃	(+/-) Br H CH ₃ = O (+/-) Br H CH ₃ OH (+/-) H H CH ₃ OH	(+/-) Br H CH ₃ = O (+/-) Br H CH ₃ OH H (+/-) H H CH ₄ OH H	(+/-) Br H CH ₃ = O CH ₂ (+/-) Br H CH ₃ OH H CH ₂ (+/-) H H CH ₃ OH H CH ₃	Chiral R ₁ R ₂ R ₃ R ₄ R ₅ O CH ₂ ja (+/-) Br H CH ₃ OH H CH ₂ ja (+/-) Br H CH ₃ OH H CH ₂ ja (+/-) H H CH ₃ OH H CH ₂ ja

15

* DB = Doppelbindung

20

Anm.: "Chiral." weist in der gesamten Tabelle auf die Chiralität des jeweiligen Eduktes hin. Drehwerte der Produkte sind im experimentellen Teil erfaßt.

Die erf

Die erfindungsgemäß in Arzneimitteln enthaltenen Verbindungen können in jeder geeigneten chemischen, z.B. als Säureadditionssalz, oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise können sie als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können Patienten oral oder durch subkutane oder intravenöse Injektion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

30

35

Es kann notwendig sein, mit niedrigeren Dosen zu beginnen, als sie letztlich wirksam sind.

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung von Arzneimitteln enthaltend die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung und vom Zustand des Patienten ab. So liegen typische Dosierungsraten im Bereich von 0,01 bis 1,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter, physischem Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in den folgenden spezifischen Formulierungen vorliegen:

Tabletten oder Kapseln enthaltend 0,5 bis 50 mg

parenterale Lösung enthaltend 0,1 bis 30 mg/ml

flüssige Formulierung zur oralen Verabreichung in einer Konzentration von 0,1 bis 15 mg/ml.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch ein transdermales System sein, in welchem 0,1 bis 10 mg/Tag freigesetzt werden.

Ein transdermales Dosiersystem besteht aus einer Vorratsschicht, welche 0,1-30 mg der Wirksubstanz als freie Base oder Salz allenfalls zusammen mit einem Penetrationsbeschleuniger, z.B. Dimethylsulfoxid oder einer Carbonsäure, z.B. Octansäure, und einem hautneutralen Polyacrylat, z.B.

Hexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure Copolymer samt Weichmacher, z.B. Isopropylmyristat enthält. Als Abdeckung dient eine wirkstoffundurchlässige Außenschicht, z.B. ein metallbeschichtetes, siliconisiertes Polyethylenpflaster mit einer Dicke von beispielsweise 0,35 mm. Zur Erzeugung einer klebenden Schicht dient z.B. ein Dimethylamino-methylacrylat/Methylacrylat Copolymer in einem organischen Lösungsmittel.

Nachstehend werden Beispiele für Verfahren, nach welchen erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden können, angegeben:

Experimenteller Teil

Allgemeine Hinweise:

20

5

10

- Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck, Art.Nr. 5554)
- Verwendete Abkürzungen:

NH₄OH konzentrierter wäßriger Ammoniak

PE Petroläther (40 - 60°C)

25 •

p-Ts = p-Tos = p-Toluolsulfonyl-

• CE = Capillarelektrophorese

- Drehwerte sind generell in der Konzentration von c = 0.1 aufgenommen.
- Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Heiztischmikroskopes nach Kofler bestimmt, die Werte sind unkorrigiert.
- Der Glasautoklav stammt von der Fa. Büchi (TinyClave, MiniClave).
 - Der Wassergehalt der Lösungsmittel wurde, falls angegeben, nach Karl Fischer bestimmt.
 - Die Mikroelementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für

ERSATZBLATT (REGEL 26)

PCT/AT97/00074 WO 97/40049 - 20 -

Physikalische Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Mag. J. Theiner

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker 200 FS FT-NMR-Spektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl₃ oder DMSO-d₆ verwendet

Meßfrequenz 200.13 MHz, interner Standard: CDCl₃ ($\delta = 7.26 \text{ ppm}$) oder 'H-NMR: DMSO- d_6 ($\delta = 2.50 \text{ ppm}$)

Meßfrequenz 50.32 MHz, interner Standard: $CDCl_3$ ($\delta = 77.0 \text{ ppm}$) oder 13C-NMR: DMSO-d₆ ($\delta = 39.5 \text{ ppm}$)

Die Aufspaltungen in der NMR-Spektroskopie werden wie folgt bezeichnet:

t = Triplett d = Dupletts = Singulettm = Multiplett

q = Quartett Die Multiplizitäten der ¹³C-Spektren wurden wo notwendig durch DEPT-Experimente ermittelt, die

Zuordnungen der ¹H-Spektren gegebenenfalls durch COSY-Experimente.

Mit * sind nicht gesicherte Zuordnungen gekennzeichnet.

Experimenteller Teil:

5

10

15

20

25

30

(+/-) 8-Bromgalanthamin (1), (+/-) 8-Brom-epigalanthamin (2)

Zu einer Suspension von 4,0 g (10,5 mmol) Brom-N-formylnarwedin in 60 ml Toluol wird 24 ml (36 mmol) 1M DIBAL-H-Lösung in Toluol bei 0 °C zugetroft. Die Reaktion wird 1 Std. bei RT gerührt, das restliche Reduktionsmittel mit H₂O zersetzt und anschließend 20 ml cc NH₄OH zugegeben. Nach 20 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Material abfiltriert, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 50 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie getrennt. Ausbeute: 0,9 g (23,3 %) 1 und 0,8 g (20,7 %) 2

Daten von Bromgalanthamin (1):

- Molgewicht: C₁₇H₁₉BrNO₃: 365.23
- IR(KBr): 689,03m; 778,57m; 839,37m; 989,86m: 1050,66s; 1212,43s; 1279,87s; 1434,08s; 14,72s; 1613.99s; 2667.39m; 3370-3778br.
- H-NMR (CDCl₃): 6.9 (s, 1 H); 6.06 (m, 2 H); 4.60 (d, 1 H); 4,15, (t, 1 H); 3.92 (d, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 3.24 (m. 1 H); 2,98 (dt, 1 H); 2,68 (dd, 1 H); 2,42 (s, 3 H); 2,05 (m, 2 H); 1,60 (dt, 1 H). 35
 - 13_{C-NMR} (CDCl₃): 145,32 s; 144.00 s 133,96 s; 127,95 d; 127,68 s; 126,51 d; 115,61 d; 114,22 s; 88,56 d; 61,58 d; 58,56 t; 55,95 q; 53,26 t; 48,56 s; 42,06 q; 33,47 t; 29, 69 t.

Daten von Epibromgalanthamin (2):

- Molgewicht: C₁₇H₁₉BrNO₃: 365.23
- IR(KBr): 667,95w; 752m; 836,68m; 1040,31s; 1208,39s; 12,82m; 1435,25m; 1485,72m; 1512,94w; 1558,27w; 1615,19m; 1667,14w; 2943,24w; 3360-3575br.
 - H-NMR (CDCl₃): 6,85 (s, 1 H); 5,96 (AB, 22); 4,69 (m, 2 H); 4,28 (d, 1 H); 3,90 (d, 1 H); 3,83 (s, 1H); 3,25 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 2,85 (dt, 1 H); 2,36 (s 3 H); 2,15 (td, 1 H), 1,69 (m, 2 H).
 - 13_{C-NMR} (CDCl₃ +DMSO-d₆): 145,84 s; 143,49 s; 133,89 s; 133,14 d; 126,12 s; 124,35 d; 115,04 s; 113,01 s; 88,26 d; 61,10 d; 57,44 t; 55,58 q; 52,84 t; 47,86 s; 41,20 q; 33,35 t; 31,43 t.

(+/-) Bromgalanthamin(1)

Methode-1:

10

15

20

25

30

35

Zu einer Lösung von 2,0 g (5,6 mmol) (4) in 20 ml H₂O werden 5 ml 89%iger HCOOH, 5 ml 37%iger CH₂O gegeben und unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktionsmischung mit H₂O verdünnt, der pH-Wert mit 25%iger NH₄OH auf 9 gestellt und mit 3x20 ml CH₂Cl₂ exrachiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtiert und das LM. in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (150 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH=97:-95:5) ergibt farblosen Schaum. Ausbeute: 2,0 g (96,4 %)

Methode-2:

Zu einer Suspension von 10 g (26,4 mmol) Brom-N-formylnarwedin in 200 ml THF wird 100 ml (100 mmol) 1 M Lösung von L-Selectrid bei 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 60-minütigem Rühren bei 0 °C wird der Reagenz mit H₂O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 100 ml 25 %ier NH₄OH-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM. i.Vak. auf die Hälfte konzentniert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 100 ml 25 %iger NH₄OH versetzt und mit 3x200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtiert und das LM. in Vakuum eingedampft. Zum Rückstand werden 50 ml H₂O, 30 ml 98 %ige HCOOH, 30 ml 37%ige CH₂O-Lösung gegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktion mit NH₄OH neutralisiert und mit 3x200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtiert und das LM. in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes

(600 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH=9:1-8:2) ergibt farblosen Schaum. Ausbeute: 6.4 g (66.2 %)

Meth de zur Herstellung v n: rac., (-) oder (+)-Bromgalanthamin (1, 3, 111):

Methode A:

5

10

15

25

30

Zu einer Lösung von 4.00 g (10.8 mmol) Nivalin in 40 ml 30 %iger Ameisensäure werden 40 ml 30 %ge Wasserstoffperoxidlösung zugegeben und das Reaktionsgemisch rasch auf $100\,^{\circ}$ C erhitzt. Nach 20 min. wird das Reaktionsgemisch rasch auf Raumtemp. abgekühlt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert*. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 2.55 g (64 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Schmp. 76 - 77 °C und einem Drehwert von $\alpha_D^{20}[CHCl_3] = -93\,^{\circ}$ an 3 erhalten werden.

DC: $CHCl_3 : MeOH = 9:1$

Methode B:

Eine Lösung von 1.0 g (2.84 mmol) rac. N-Demethylbromgalanthamin (4) in 1 ml 37 %igem Formalin, 2 ml Ameisensäure und 5 ml Wasser wird 3 Stdn. bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und 20 Stdn. bei 4°C kristallisieren gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 50°C/20 mm getrocknet, wodurch 0.85 g (82 % d. Th) farblose Kristalle vom Schmp. 76 - 77°C an 1 erhalten werden.

DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

Methode C:

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit L-Selectride

NMR- Daten von (1, 3, 111)

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.60 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9.9')} = 14.2 \text{ Hz}$); 1.90 - 2.15 (m, 2H, H-9'/5, $J_{(5.5')} = 15.1 \text{ Hz}$); 2.20 (b. 1H tauscht D_2O , OH); 2.45 (s. 3H, NCH₃); 2.65 (ddd, 1H, H-5', $J_{(5.5')} = 15.1 \text{ Hz}$); 2.95 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10.10')} = 15.6 \text{ Hz}$); 3.25 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10.10')} = 15.6 \text{ Hz}$); 3.80 (s. 3H, OCH₃); 3.95 (d. 1H, H-12, $J_{(12.12')} = 16.0 \text{ Hz}$); 4.15 (dd, 1H, H-6); 4.30 (d. 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 16.0 \text{ Hz}$); 4.60 (b. 1H, H-4a); 5.95 - 6.10 (m, 2H, H-7/8); 6.90 (s. 1H,

H-2)

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

29.7 (t, C-5); 33.5 (t, C-9); 42.1 (q, NCH₃); 48.6 (s, C-8a); 53.3 (t, C-10); 55.9 (q, OCH₃); 58.7 (t, C-12); 61.6 (d, C-6); 88.6 (d, C-4a); 114.2 (s, C-1); 115.6 (d, C-8); 126.5 (t, C-2); 127.6 (s, C-12a); 127.9 (t, C-7); 134.0 (s, C-12b); 144.0 (s, C-3a); 145.3 (s, C-3)

N-Demethylbromgalanthamin (4):

Methode A

50.0 g (132 mmol) N-Formylbromnarwedin werden in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und bei -25 bis -20 °C mit 430 ml (430 mmol) einer 1 N Lösung von L-Selectrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 3 Stdn. wird mit Ethanol-Tetrahydrofuran (1:1) hydrolysiert, die Reaktionsmischung auf ca. 200 ml eingeengt, mit 400 ml Ethanol versetzt und abermals auf 200 ml eingeengt, um Borsäureester abzutrennen. Der Rückstand wird in 500 ml Ethanol aufgenommen, mit 62 %iger wäßriger Bromwasserstoffsäure versetzt, bis pH 1 erreicht ist und 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit etwas Ethanol nachgewaschen. Nach dem Trocknen des Niederschlages wird er in 500 ml Wasser gelöst. Die wäßrige Phase wird langsam unter Kühlung und gutem Rühren mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht, sodaß das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird im Kühlschrank kristallisieren gelassen und dann abgesaugt. Durch Extraktion des Filtrates mit Essigsäureethylester wird eine zweite Fraktion an Produkt gewonnen, wodurch insgesamt 33.5 g (72 % d. Th.) farblose Kristalle an 4 erhalten werden.

25

30

5

10

15

20

DC: CHCl₃: MeOH = 95:5

Methode B:

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit L-Selectride

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.65 - 1.85 (m, 2H, H-9/9'), 1.98 (ddd, 1H, H-5); 2.25 (b, 2H tauschen D₂O, NH/OH); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 3.05 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 14.7 \text{ Hz}$); 4.10 (dd. 1H, H-6); 4.48 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 14.7 \text{ Hz}$); 4.56 (b, 1H, H-4a); 5.90 - 6.05 (m, 2H, H-7/8); 6.85 (s, 1H, H-2)

35

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

29.7 (t, C-5); 39.8 (t, C-9); 46.6 (t, C-10); 49.3 (s, C-8a); 52.7 (t, C-12); 56.0 (q, OCH₃); 61.7 (d, C-6); 88.4 (d, C-4a); 113.0 (s, C-1); 115.5

ERSATZBLATT (REGEL 26)

10

15

30

(d, C-8); 126.8 (d, C-2); 127.9 (d, C-7); 131.6 (s, C-12a); 134.1 (s. C-12b); 144.0 (s, C-3a); 145.8 (s, C-3)

(+/-) N-Demethyl-bromgalanthamin (4), (+/-) N-Demethyl-epibrom-galanthamin (7)

Zu einer Suspension von 1,0 g (2,6 mmol) Brom-N-formylnarwedin in 5 ml THF wird 3,0 g (11,8 mMol) Li AlH(BuO)₃ in 15 ml THF 0 °C in 30 min zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C wird die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 22-stündigem Kochen wird der mit dem Reagenz gebildete Komplex mit H₂O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 10 ml 25 %iger NH₄OH-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das LM. i.Vak. auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 10 ml 25 %iger NH₄OH-Lösung versetzt und mit 3x20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtiert und das LM. in Vakuum eingedampft. Chomatographische Reinigung des Rückstandes (60 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH=95:5-9:1-8:2) ergibt zwei Produkte: 300,0 mg (32,2 %) N-Demethyl-bromgalanthamin (4) als farblosen Schaum und 270 mg (29,0 %) N-Demethyl-epibrom-galanthamin (7) als farblosen Schaum.

Daten von N-Demethyl-epibrom-galanthamin (7)

- Molgewicht: C₁₆H₁₈BrNO₃: 352,21
- IR(KBr): 781,60w; 834,28w; 976,63w; 1050,28m; 1179,73m; 1211,87m; 1280,07m; 1435,24m; 1486,10m; 1616,37m; 2923,54w; 3700-2900mbr.
 - H-NMR (CDCl₃): 6,86 (s, 1H); 5,92 (AB, 2H); 4,56 (m, 2H); 4,50 und 3,82 (AB, 2H); 3,80 (s, 3H). 3,28, (m, 2H); 2,52, (m, 1H); 2,20-1,70 (m, 3H).
- 25
 26
 27
 28,51d; 62,81d; 56,10q; 52,34t; 49,25s; 46,82t; 40,52t; 32,07t.
 - (-)-N-Demethylbromgalanthamin (5) und (+)-N-Demethylbromgalanthamin (6):

(-)-N-Demethylbromgalanthamin (5)

Zu einer Lösung von 10.0 g (28.4 mmol) rac. N-Demethylbromgalanthamin (4) in 30 ml Methanol wird eine Lösung von 4.4 g (11.4 mmol) (-)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 5 ml Methanol getropft und anschließend mit 1 ml Methanol nachgewaschen. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt (ohne Impfkristall kann die Kristallbildung mehrere Wochen dauern) und zwei Tage bei 4°C stehengelassen. Dann wird mit einem

Glasstab gut durchgerieben und weitere zwei bis fünf Tage bei 4°C stehen gelassen, wobei immer wieder mit einem Glasstab gut durchgerieben wird. Anschließend wird das ausgefallene Salz abgesaugt, dreimal mit eiskaltem Methanol nachgewaschen und in 100 ml Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gwaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft, wodurch 1.90 g (38 % d. Th) farblose Kristalle mit einem Drehwert von α_D^{20} [CHCl₃] = -104° (ee nach CE > 99.9 %) an 5 erhalten werden. Die methanolische Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und wie das reine Salz oben behandelt, wodurch 7.13 g (88 % d. Th.) Rohprodukt rückgewonnen werden können, die zur Gewinnung von 6 verwendet werden.

(+)-N-Demethylbromgalanthamin (6)

Zu einer Lösung von 7.13 g (20.2 mmol) aus der 5-Gewinnung rückgewonnenes N-

Demethylbromgalanthamin (dieses leicht angereicherte Produkt bildet schneller Kristalle als rac. (4) in 10 ml Methanol wird eine Lösung von 3.12 g (8.1 mmol) (+)-O,O-Di-p-Toluoylweinsäure in 4 ml Methanol getropft, wobei mit 1 ml Methanol nachgewaschen wird. Die Lösung wird mit einem Impfkristall versetzt (ohne Impfkristall kann die Kristallbildung mehrere Wochen dauern) und wie bei der Gewinnung von 5 behandelt, wodurch 2.02 g (57 % d. Th.) farblose Kristalle mit einem Drehwert von α_D^{20} [CHCl₃] = +102° (ee nach CE*: > 99.9 %) an 6 erhalten werden.

C₁₆H₁₈BrNO₃ * 1.05 C₂₀H₁₈O₈ * 1.01 H₂O (JOS 1500) 776.11 g/mol ber.: C 57.26 H 5.05 N 1.80 gef.: C 57.28 H 5.12 N 1.82

25

30

35

5

10

15

20

(+/-) Brom-N-formyl-narwedin-propylenglycolketal. (8)

100 g Brom-N-formylnarwedin, 100 g Propylenglycol und 0.5 g H₂SO₄ wurden in 800 ml Toluol (bei RT 2-phasig) unter heftigem mech. Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt (ab ca. 90°C homogen) und 14 Stunden unter Wasserabscheidung gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt (wobei die Toluolphase die obere Phase ist), die Propylenglycolphase 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert, die vereinten Toluolphasen mit 2 x 200 ml ges. NaHCO₃ Lösung geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: Ausbeute: 115.3 g gelblicher Schaum (8) (100 % d.Th. roh), der über Nacht kristallisierte.

Säulenchromatographie von 1.0 g (60 g Kieselgel 60, CHCl₃/ 1-2% MeOH) ergab: 0.80 g farbloser Schaum,

der aus EtOAc kristallisierte. Schmp.: 170-171 °C

Molgew.: C₂₀H₂₂BrNO₅: 436.28

¹H-NMR (CDCl₂): 8.12 (d, H), 6.88 (s; H), 5.96-6.17 (m, H), 5.75 (dd, H), 5.68 (d, H/2), 5.10 (d, H/2). 4.53 (b, H), 4.48 (d, H/2), 4.31 (d, H/2), 3.12-4.38 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.56-2.80 (m, H), 2.05-2.35 (dd. H), 1.83 - 2.05 (m, 2H), 1.22-1.47 (m, 3H).

- 5 I3C-NMR (CDCL): 162.48, 161.72, 147.17, 144.89, 144.64, 132.16, 129.04, 128.51, 128.57, 127.82, 127.70, 127.61, 115.70, 115.48, 127.09, 126.77, 126.5, 113.20, 111.66, 102.38, 102.22, 87.25, 87.07, 73.38, 72.46, 71.67, 71.41, 71.23, 70.55, 70.28, 55.92, 51.52, 46.18, 48.43, 40.77, 39.29, 36.07, 35.97, 34.58, 33.68, 33.44, 33.13, 18.68, 17.59, 17.45.
- Anmerkung NMR, Diastereomere: Aufgrund des zusäzlich eingeführten chiralen Zentrums mittels der (+/-) Propylengruppe kommt es zur Bildung von Diastereomeren, die eine zusätzliche Signalaufspaltung zu jener, von der Formylgruppe verursachten, bewirken.

15 (+/-) Narwedin-propylenglycolketal (9)

20

35

37.5 g LiAlH₄ wurden unter Argon in einen vorgetrockneten 4-l Mehrhalskolben gefüllt und 800 ml THF aus einem Tropftrichter zulaufen gelassen, wobei unter heftigem Schäumen die Temp. auf ca. 45°C anstieg (hängt vom Wassergehalt ders THF und des Reaktionskolbens ab). Nun wurde eine Suspension aus 114 g (8) (roh) in 400 ml THF über 15 min. zugetropft, wobei die Temperatur auf Rückflußtemp. (ca. 65-68°C) anstieg. Nun wurde unter mechanischem Rühren 10 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt und tropfenweise unter Kühlen 100 ml Wasser in 100 ml THF zugegeben.

Entnahme von 10 ml, Alkalischmachen mit NH₄OH und Extraktion mit EtOAc (3x 20 ml) ergab nach
Eindampfen öliges Produkt (9). Säulenchromatographie (5 g Kieselgel 60, CHCl₃/3-5% MeOH) von 0.17 g
ergab: 0.1 g farblosen Schaum. Aufarbeitung des Restes: analog, jedoch ohne Säulenchromatographie.
Ausbeute: 87.5 % d.Th.)

Molgew.: (C₂₀H₂₅NO₄): 343.42

¹H-NMR (CDCl₃): 6.60 (dd, 2H), 6.16 (dt, H), 5.68 (dd, H), 4.55 (m, H), 4.38-4.00 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68-2.95 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2,02 (m, 2H), 1.62 (bd, H) 1.28 (t, 3H).

¹³C-NMR (CDCL): 146.59, 143.92, 132.04,131.90, 129.57, 129.16, 128.86, 128.76, 128.39, 127.44, 126.92, 126.12, 126.02, 121.16, 111.05, 110.90, 110.77, 102.87, 102.73, 87.23, 73.15, 72.24, 71.43, 71.12, 70.44, 70.17, 60.28, 55.59, 55.53, 55.45, 53.83, 47.87, 47.80, 47.75, 41.80, 41.70, 34.84, 33.95, 33.66, 33.37, 18.66, 17.62, 17.43.

Anmerkung NMR, Diastereomere: Aufgrund des zusäzlich eingeführten chiralen Zentrums mittels der

(+/-) Propylengruppe kommt es zur Bildung von Diastereomeren, die eine zusätzliche Signalaufspaltung zu jener, von der Formylgruppe verursachten, bewirken.

N-Formylbromnarwedinethylenglycolketal (10):

10.0 g (26.5 mmol) N-Formylbromnarwedin werden in 20 g Ethylenglykol und 200 ml Toluol mit 0.1 ml konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider auf Rückfluß erhitzt. Nach 24 Stdn. wird die Toluol-Phase abdekandiert und die Ethylenglykol-Phase einmal mit Toluol ausgekocht. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingedampft, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 192 - 193 °C an 10 erhalten werden.

DC: EtOAc: MeOH = 99:1

¹H-NMR (CDCl₃, & (ppm)):

1.75 - 2.10 (m, 2H, H-9/9'); 2.15 (dd, 1H, H-5, $J_{(5.5')} = 16.5 \text{ Hz}$); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5.5')} = 16.5 \text{ Hz}$); 3.60 (ddd, 1H, H-10); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.90 - 4.10 (m, 5H, H-10', O-CH₂-CH₂-O); 4.30 (d, 1H, H-12_{Konformeres A}, $J_{(12.12')} = 17.8 \text{ Hz}$); 4.50 (d, 1H, H-12_{Konformeres B}); 4.55 (b, 1H, H-4a); 5.10 (d, 1H, H-12'_{Konformeres A}, $J_{(12.12')} = 17.8 \text{ Hz}$); 5.65 (d, 1H, H-12'_{Konformeres B}); 5.70 (d, 1H, H-8); 6.10 (t, 1H, H-7); 6.85 (s, 1H, H-2); 8.10, 8.15 (2* s, 1H, CHO_{Konformeres A/B})

20

25

30

35

10

15

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

32.9 (t, C-5); 36.0 (t, C-9); 39.3, 40.7 (2* t, C-10_{Konformeros A/B}); 48.4 (s. C-8a); 46.1, 51.4 (2* t, C-12_{Konformeros A/B}); 55.9 (q, OCH₃); 64.2, 65.1 (2* t, O-CH₂-CH₂-O); 86.9, 87.1 (2* s, C-4a_{Konformeros A/B}); 102.0 (s, C-6); 111.6 (d, C-2); 115.4, 115.7 (2* d, C-8_{Konformeros A/B}); 126.4 (s, C-12a); 126.7 (s, C-1); 127.5, 127.7 (2* t, C-7_{Konformeros A/B}); 132.0, 132.1 (2* s. C-12b_{Konformeros A/B}); 144.6, 144.8 (2* s, C-3a_{Konformeros A/B}); 147.1 (s, C-3); 161.6, 162.4 (2* s, CHO_{Konformeros A/B})

Narwedinethylenglycolketal (11):

Methode A:

Zu einer Suspension von 2.0 g (4.74 mmol) 10 in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 20 ml einer 0.9 Molaren Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Diethylether zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. aufwärmen gelassen und schießlich auf Rückfluß erhitzt (Siedetemp. 52°C). Nach 50 Stdn. wird nach Abkühlen mit 3 ml eines 2:1-Gemisches aus Tetrahydrofuran und Wasser hydrolysiert. Dann werden 50 ml Wasser und 50 ml konzentrierter wäßriger Ammoniak zugegeben und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Durch Reinigung über MPLC mit EtOAc: MeOH = 8:2 werden 820 mg (52.5 % d. Th.) farblose Kristalle

vom Schmp. 109 - 110°C an 11 erhalten.

 $CHCl_3: MeOH = 9:1$ DC:

Methode B:

5

10

15

20

1.0 g (3.5 mmol) (-)-Narwedin werden in 2.0 g Ethylenglykol und 20 ml Toluol mit 0.05 ml konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider auf Rückfluß erhitzt. Nach 24 Stdn. wird die Toluol-Phase abdekandiert und die Ethylenglykol-Phase einmal mit Toluol ausgekocht. Die vereinigten Toluol-Phasen werden zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und eingedampft, wodurch quantitativ farblose Kristalle an 11 erhalten werden.

 $CHCl_3: MeOH = 9:1$ DC:

H-NMR (CDCl₃; & (ppm)):

1.65 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9.9')} = 13.4 \text{ Hz}$), 2.10 (ddd, 1H, H-9', $J_{(9.9')} = 13.4 \text{ Hz}$) Hz); 2.15 (dd, 1H, H-5, $J_{(5.5')} = 14.2 \text{ Hz}$); 2.40 (s, 3H, NCH₃); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5.5')} = 14.2 \text{ Hz}$); 3.05 (ddd, 1H, H-10); 3.20 (ddd, 1H, H-10'); 3.60 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.0 \text{ Hz}$); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.90 -4.05 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O); 4.10 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 16.0 \text{ Hz}$); 4.55 (dd, 1H, H-4a); 5.65 (d, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.15 (d, 1H, H-7,

 $J_{(7.8)} = 9.8 \text{ Hz}$); 6.55, 6.60 (AB, 2H, H-1/2)

13C-NMR (CDCl₃; & (ppm)):

33.2 (t, C-5); 33.8 (t, C-9); 41.7 (q, N-CH₃); 47.8 (t, C-10); 53.8 (s, C-8a); 55.5 (q, OCH₃); 60.2 (t, C-12); 64.0, 65.0 (2* t, O-CH₂-CH₂-O); 87.1 (d, C-4a); 102.5 (s, C-6); 110.9 (d, C-8); 121.1 (d, C-2); 125.9 (d, C-7); 128.7 (s, C-12a); 128.9 (s, C-12b); 131.8 (d, C-1); 143.8 (s, C-3a); 146.5 (s, C-3)

25

(+/-) Galauthamin-2-hydroxyethylether (12)

30

35

1.0 g Edukt (10) wurden in 25 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 9 ml Li AlH, /THF (1M) über 5 Minuten zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Nun wurde 48 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt, 25 ml NH₄OH (25%) tropfenweise zugegeben und 4 mal mit 20 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedanpft: Ausbeute: 0.76 g gelbliches Öl (12) (92.9 % d.Th.). Säulenchormatographie (40 g Kieselgel 60, CHCl₃/ 2-7% MeOH) ergab: 0.62 g farblosen Schaum.

(C₁₉H₂₄NO₄): 330.40 Molgew.

10

15

20

25

30

35

N-Demethylbromnarwedinethylenglycolketyl (13)

9.0 g (21.3 mmol) N-Formylbromnarwedinethylenglycolketal (10) werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, bei -15 bis maximal -10°C mit 28.4 ml (25.6 mmol) einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether versetzt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 20 min. werden weitere 10 ml einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether zugetropft und weitere 20 min bei -15 bis -10°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Tetrahydrofuran : Wasser 2:1 hydrolysiert, die Lösung einrotiert und der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch 6.53 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle an 13 erhalten werden.

DC: CHCl₃: MeOH = 95:5 EtOAc: MeOH = 9:1

'H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.70 - 1.85 (b, 1H tauscht D_2O , NH); 1.80 (dd, 1H, H-9); 1.90 (dd, 1H. H-9'); 2.15 (dd, 1H, H-5, $J_{(5.5')} = 16.0$ Hz); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5.5')} = 16.0$ Hz); 3.20 (ddd, 1H, H-10); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.85 - 4.10 (m, 6H, H-10'/12, HO-CH₂-CH₂-O); 4.50 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 14.2$ Hz); 4.60 (dd, 1H, H-4a); 5.65 (dd, 1H, H-8, $J_{(7.8)} = 9.8$ Hz); 6.15 (dd, 1H, H-7, $J_{(7.8)} = 9.8$ Hz); 6.85 (s, 1H, H-2)

N-Benzyl-bromnarwedinethylenglycolketal (14):

250 mg (0.63 mmol) N-Demethylbromnarwedinethylenglycolketal (13) und 63 mg (0.63 mmol) Triethylamin werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt, 108 ml (0.63 mmol) Benzylbromid werden bei Raumtemp. zugegeben und anschließend wird 24 Stdn. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch 260 mg (85 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 118 - 119 °C an 14 erhalten werden. DC: EtOAc: MeOH = 9:1

1.65 (ddd. 1H, H-9, $J_{(9.9')} = 14.2 \text{ Hz}$); 2.05 - 2.30 (m, 2H, H-5, H-9'); 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5.5')} = 13.4 \text{ Hz}$); 3.00 - 3.30 (m, 2H, H-10/10'); 3.70 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.90 - 4.20 (m, 5H, H-12, O-CH₂-CH₂-O); 4.35 (dd, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 15.1 \text{ Hz}$); 4.60 (ddd. 1H, H-4a); 5.70 (d, 1H, H-8, $J_{(2.8)} = 9.8 \text{ Hz}$); 6.25 (d, 1H, H-7, $J_{(7.8)} = 9.8 \text{ Hz}$);

- 30 -

6.85 (s, 1H, H-2); 7.25 - 7.30 (m, 5H, Ph)

 $^{13}C-NMR$ (CDCl₃; δ (ppm)):

33.1 (t, C-5); 33.4 (t, C-9); 48.5 (s, C-8a); 50.7 (t, C-10); 55.8 (q, OCH₃); 56.4 (t, C-12); 56.9 (t, CH₂-Ph); 64.2, 65.1 (2* t, O-CH₂-CH₂-O); 87.4 (d, C-4a); 102.3 (s, C-6); 113.6 (s, C-1); 115.6 (d, C-8); 126.6 (s, Ph-1); 127.1 (d, C-7); 128.2, 128.9 (6* d, Ph-2 - 6, C-2); 133.1 (s, C-12a); 137.9 (s, C-12b); 144.2 (s, C-3a); 146.3 (s, C-2)

N-Demethylbromnarwedin (15):

Methode A:

5

10

15

20

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Ethylenglykolschutzgruppe

Methode B:

9.0 g (21.3 mmol) N-Formylbromnarwedinketal (10) werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, bei -25 bis maximal -20°C mit 28.4 ml (25.6 mmol) einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether versetzt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 20 min. werden weitere 10 ml (9.0 mmol) einer 0.9 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether zugetropft und weitere 20 min bei -25 bis -20°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Tetrahydrofuran : Wasser 2:1 hydrolysiert, die Lösung einrotiert und der Rückstand in 200 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und 15 Min. gerührt. Die wäßrige Phase wird mit 5.71 g (38.1 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch 6.53 g (78 % d. Th.) farblose Kristalle an 15 erhalten werden.

25

CHCl₃: MeOH = 95:5DC: EtOAc: MeOH = 9:1

'H-NMR (CDCl₃; & (ppm)):

30

1.90 - 2.15 (m, 2H, H-9/9'); 2.75, 2.95 (AB, 2H, H-5/5', $J_{(5.5')} = 16.0$ Hz); 3.10 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.75 (s, 3H, O-CH₃); 3.90 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.4 \text{ Hz}$); 4.40 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.4 \text{ Hz}$); 4.55 (dd, 1H, H-4a); 5.90 (d, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 10.7$ Hz); 6.90 (s, 1H, H-2); 7.05 (d, 1H, H-7, $J_{(7.8)} = 10.7$ Hz)

 $^{17}C-NMR$ (CDCl₃; δ (ppm)): 35

36.3 (t, C-5); 37.0 (t, C-9); 45.6 (s, C-8a); 49.5 (t, C-10); 51.3 (t, C-12); 55.9 (q, OCH₃); 87.9 (d, C-4a); 112.5 (s, C-1); 116.0 (d, C-8); 126.6 (d, C-7); 129.6 (s, C-12a); 132.0 (s, C-12b); 143.7 (s, C-3a); 144.8 (d, C-2); 146.6 (s, C-3)

Bromnarwedin (16):

Methode A:

siehe allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Ethylenglycolschutzgruppe

Methode B:

10

15

9.0 g (21.3 mmol) N-Formylbromnarwedinketal (10) werden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, bei -5 bis maximal 0°C mit 10.0 ml (26.0 mmol) einer 2.6 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran versetzt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 20 min. werden weitere 5 ml (13.0 mmol) einer 2.6 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran zugetropft und weitere 20 min bei -5 bis 0°C gerührt. Anschließend wird mit 15 ml Tetrahydrofuran : Wasser 2:1 hydrolysiert, die Lösung einrotiert und der Rückstand in 200 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und 15 Min. gerührt. Die wäßrige Phase wird mit 6.4 g (42.9 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (über Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch 6.21 g (80 % d. Th.) farblose Kristalle an 16 erhalten werden.

20 DC: CHCl₃: MeOH = 95:5 EtOAc: MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.90 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 12.5$ Hz); 2.25 (ddd, 1H, H-9', $J_{(9,9')} = 12.5$ Hz); 2.45 (s, 3H, NCH₃); 2.75 (dd, 1H, H-5, $J_{(5,5')} = 17.8$ Hz); 2.95 - 3.25 (m, 3H, H-5'/10/10'); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.95 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 16.9$ Hz); 4.25 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.9$ Hz); 4.25 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 16.9$ Hz); 4.70 (dd, 1H, H-4a); 6.05 (d, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.95 (s, 1H, H-2); 7.00 (d, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz)

30 $^{13}\text{C-NMR} (\text{CDCl}_3; \delta (\text{ppm}))$:

33.0 (t, C-5); 36.9 (t, C-9); 42.9 (q, NCH₃); 49.2 (s, C-8a); 53.5 (t, C-10); 56.1 (q, OCH₃); 58.9 (t, C-12); 88.0 (C-4a); 114.0 (s, C-1); 116.3 (d, C-2); 127.2 (d, C-8); 127.9 (s, C-12a); 131.6 (s, C-12b); 143.9 (s, C-3a); 144.4 (d, C-7); 146.5 (s, C-3); 193.9 (s, C-6)

35

25

Abspaltung der Ethylenglykolschutzgruppe (15, 16, Narwedin):

Eduktor.	R _t	R ₆	SF, MG
13	Br	н	
11	Н	CH ₃	C ₁ ,H ₁₉ NO ₃ [285.35]
110	Br	CH,	C ₁ -H ₁₈ BrNO ₃ [364.25]
	13 11	13 Br H	13 Br H 11 H CH ₃

5,0 g Edukt werden in 100 ml 2 N Salzsäure gelöst und für 30 min auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht und das Produkt abgesaugt und bei 50°C/20 mm getrocknet, oder mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft.

DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:110

5

15

20

25

Substanzar.	Name	Ausbeute	Smp.
15		91% farblose Kristalle	173 - 174°C
Narwedin	Narwedin	quantitativ farblose Kristalle	
16	Bromnarwedin	quantitativ farblose Kristalle	75 - 77°C

Narwedin:

¹H-NMR(CDCl₃; δ (ppm)): 1,85 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9)} = 14,2$ Hz); 2,25 (ddd, 1H, H-9', $J_{(9,9)} = 14,2$ Hz); 2,75 (ddd, 1H, H-5, $J_{5.57} = 17.8 \text{ Hz}$); 3.05 - 3.30 (m, 3H, H-5'/10/10'); 3.70 (d, 1H, H-12, $J_{(12.12)} = 12.5 \text{ Hz}$); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4,10 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 12.5 \text{ Hz}$); 4,70 (b, 1H, H-4a); 6,00 (d, 1H, H-8, $J_{(7.8)} = 9.8 \text{ Hz}$); 6.60 - 6.70 (m, 2H, H-1/2); 6.95 (d, 1H, H-7, $J_{(7.8)} = 9.8$ Hz)

¹³C-NMR(CDCl₃; δ (ppmm)): 33,3 (t, C-5); 37,3 (t, C-9); 42,5 (q, NCH₃); 49,0 (s, C-8a); 54,1 (t, C-10); 56,0 (q, OCH₃); 60,7 (t, C-12); 88,0 (d, C-4a); 111,9 (d, C-2); 122,0 (d, C-8); 127,1 (d, C-1); 129,4 (s, C-12a); 130,6 (s, C-12b); 144,0 (d, C-7); 144,4 (s, C-3a); 147,0 (s, C-2); 194,4 (s, C-6)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion mit L-Selectride:

Substanznr.	Eduktnr.	R,	R_6	Summenformel, MG
4	Bromformyl narwedin	Br	`H	C ₁₆ H ₁₈ BrNO ₃ [352.24]
3	Bromnarwedin	Br	`сн,	C ₁₇ H ₂₀ BrNO ₃ [366.26]
42	41	Br	~	C ₁₉ H ₂₂ BrNO ₃ [392.30]

45	44	Br	C ₂₃ H ₂₄ BrNO ₃ [442.36]
46	47	Н	C ₂₃ H ₂₅ NO; [363,46]

äquivalenten einer 1 N Lösung von L-Selectrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min wird mit Tetrahydrofuran-Wasser 1:1 hydrolysiert, die Reaktionsmischung einrotiert, der Rückstand in 50 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wird mit 20 ml Diethylether gewaschen und langsam unter Kühlung und gutem Rühren mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak basisch gemacht, so daß das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird über mehrere Tage im Kühlschrank kristallisieren gelassen und dann abgesaugt. Durch Extraktion des Filtrates mit Essigsäureethylester wird eine zweite Fraktion an Produkt gewonnen. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt.

DC: $CHCl_3$: MeOH = 9:1

15

5

10

Substanznr.	ostanznr. Name		Smp.
4	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-	90% farblose	
	methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-	Kristalle	•
	ef][2]benzazepin-6-ol		
3	3 (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-		76-
	methoxy-11methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-	Kristalle	77°C
_	ef][2]benzazepin-6-ol		
42	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-	30%	
	methoxy-11-(2-propenyl)-6H-		
	benzofuro[3a.3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol		
45	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-	50%	·
	methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-		
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-ol		
46	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-	80%	
	11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-		
	ef][2]benzazepin-6-ol		

(-)-Galanthamincarbamate und-thiocarbamate

R	0=	Σ= 0= 0=	C=\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		
Methode	ď.	∢	ď	В	≪
R	(-)-Galanthamin-phenylcarbamat	(-)-Galanthamin-R-α-methyl- benzylcarbamat	(-)-Galanthannin-S-α-methyl- benzylcarbamat	(-)-Galanthamin-α-naphtylcarbamat	(-)-Galuthamin-n-butylcarbamat
Summenformel	1 1	C24H29N2O4 [433,53]	C24H29N3O4 [433,53]	C23H23N2O, [456,54]	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₃ [386,49]
Produkt		17	19		

N:==	%={
B	ຄ .
C21126N2O3S (-)-Galanthamin-phenylthiocarbamat [422,55]	C221130N2O3S (-)-Galanthamin-n-butylthiocarbamat [402,56]
C2,1126N2O3S [422,55]	C221130N2O3S [402,56]
21	23

Methode A:

1,2 Äquivalent Isocyanat bzw. Thioisocyanat wurden unter Argon zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) (-)Galanthamin in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben und 24 Stunden unter Rückfluß gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Aceton: Methanol = 9:1) gereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

DC: Toluol: MeOH = 4:1

10 Methode B:

68 mg (2,62 mmol) Natriumhydrid (95%ig) wurden unter Argon zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) (-)Galanthamin in 15 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 1,2 Äquivalent Isocyanat bzw. Thioisocyanat zugetropft und weitere 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml Wasser gegossen und zweimal mit 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Aceton: Methanol = 9:1) gereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

DC: Toluol: MeOH = 4:1

15

			,				
Schmelzpunkt [°C]	85-86 (Lit. [15]:85-87)	199-203 (Lit. [15]:203-204)	48-51 (Lit. [15]: 47-49)	74-77	135-136	175-176	165-167
$^*\alpha_{1}$ (25°C, c = 1)	-43.6°	-56,0°	-57,0°	-45,5°	-48,1°	-22,5°	-48,50
Ausbeute [% d. Th.]	94 (Lit. [15]: 80%)	58 (Lit. [15]: 60%)	93 (Lit. [15]: 100%)	96	66	. 67	71
Produkt				17	19	21	. 23

¹ 11-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

17	1,60; m	1,90; m	2,10; m	2,38; s	2,68; br.d	3,05; m	3.25; m	3,65; br.d	3,80; s	4,10; br.d	4.55; t	5.25; t	5,85; dd	6,25; d	6,55; d	6,65; d	1,45 (m, 3H, CH ₁ -)	4,48 (m, 1H, -CH-)	5,20 (s, 1H, -NH-)	7,28 (m, 5H, Ar-H)	
	1,58; m	2,10; m	2,15; m	2,40; s	2,65; br.d	3,05; m	3,15; ın	3,65; br.d	3,85; s	4,10; br.d	4,50,1	5,23; t	5,90; dd	6,20; d	6,55; d	6,60; d	0,9 (t, 3H, CH ₃ -)	1,30 (m, 2H, CH ₁ -CH ₂ -)	1,42 (m, 2H, (-CH ₂ -CH ₂ -)	3,15 (m. 2H, (-NH-CH3-)	4,85 (s, 1H, -NH-)
	1,60; m	2,10; m	2,18; m	2,4;s	2,80; br.d	3,0S; m	3,30; m	3,68; br.d	3,85; s	4,15; br.d	4,59; m	5,45; t	PP :00'9	6,35; d	p '09'9	6,70; d	7,35 (s, 1H, -NH-)	7,5-7,9 (m, 7H, Naph)			
	I,60; m	2,10; m	2,20; m	2,40; s	2,75; br.d	3,10; m	3,30; m	3,70; br.d	3,85; s	4,15; br.d	4.55;1	5,40;1	5.95; dd	6,30; d	b,09,3	6.65; d	diverse II 6.95 (s, 1H, -NIH-)	7,0-7,3 (m, 5H, Ph)			
Proton	H ₃ -5	HE.	II _n -5	CILL	If _b -1	H _b -6	11,-6	S-"11	CH1.0-	s-'I	H-12a	57	1:3	I	6:11	11-10	diverse 11				

23	1.65: 111	2,00,111	2.10. m	2.38; s	2.75: 111	3.05; 111	3.50, in	3.70; br.d	3.80.8	4.10: hr d	4.55:1	6.30; 1	5.95; dd	6,05; d	6.55: d	6.65; d	0,90 (t, 314, CH ₃ -)	1,30 (m, 2H, CH,-CH,-)	1,60 (m, 214, -CH3,-CH3,-C113-)	3.25 (m, 2H, -NH-CH,-)	
21	1.60; m	2,00; m	2.15; m	2,35; s	2,60; m	3.00; m	3,25; 111	3.60; br.d	3,70: s	4.05; br.d	4.50;1	5.90; 111	6.00; dd	6.25; d	6.50; d	6.10; d	6,9-7,25 (d. 511, 191-11)	8,40 (s. 111, -N11-)			
19	1,55; m	2,10; dd	1,90; ու	2,40, s	2,70; br.d	3,02; m	3,25; m	3,65; br.d	3,80; s	4,10; br.d	4,55;1	5,28;1	5,90; dd	6,20; d	6,55; d	6,65; d		4.80 (m, 1H, -NH-CH-CH1)	5,20 (s, 1HNH-)		
Proton	FI,-5	-,	11,-5	- - - - - - - - - - - - - - - - - - -	111	9-411	11,-6	S-'I	CH1-0-	14,-8	11-12a	11-2	÷	=	6-11	01-1-	diverse H				

13C-NMR [CDCl3; 8 (ppm)]:

17	27,9; t	34,2; t	41,7; q	47,8; s	53,6; t	55,6; s	60,3; t	63,2; d	86,3; d	111:0; d	121,2; d	123,3; d	128,3; d	129,2; s	132,1; s	143,6; s	146,3; s	22,4 (q, CH ₃ -)	50,6 (d, -NH-CH-)	125,8; 127;129,9;	(d, 5 Ar-C)	143,7 (s, Ar-C)
	29,1,1	34,2;1	.40,5; q	47,7; s	53,8,1	55,5; s	60,3; 1	62,9; d	86,3; d	110,9, d	121,2; d	123,4. d	129,8; d	129,1; s	132,1; s	143,7; s	146,3; s	13,5 (q. CH;-CH;-)	19,7 (t, CH ₁ -CH ₁ -)	27,9 (t, -CH ₂ -CH ₂ -)	40,5 (t, -NH-CH2-)	156,1 (s, -OC-NH-)
	27.9.1	34,3; t	41.9; a	47.9; s	53,7; t	55,7; 9	60,4;1	64,0, d	86,3; d	111,0; d	b:0.611	120,7; d	128,5; d	129,2; s	132,1; s	143,8; s	146,4; s	120,7;121,4;123,0;125,7;	125,9;130,6 (d, 6 naphth C)	126,7 (s, naphth.C-8a)	132,7 (s, naphth.C-4a)	134,0 (s, naphth.C-1)
	27.8.1	34 1.1	417.0	478.5	53.6.1	55.6: 0	603.1	p.9 69	b. £ 98	b 6011	118.6. d	121.4. d	130.4. d	132.0: s	138.0; s	143.7. s	146.3. s	122.8 (d. Ar-C)	123.0 (d. Ar-C)	1287 (d 3 Ar-C)	129 0 (s. Ar-C)	
1,000	ב-טומווו		27.77	-43	9-0	CHU			50.0			6.0	01-0	2.53	11.7	2.1.3	==-	diverse C)			

21 23	27,5;1 30.9:1					71,2, d 69.7. d				121.5, d	128.7. d 129.2. d					100,8-128,7 (d, 5 Ar-C) [13,6 (tCH ₃)	129,1 (s, Ar-C) [19.9 (tC14,-C14,)	NH-)	
C-Atom 19	C-1 27,9; t	C-5 34,3; t	CHy-N- 41,8; q	C-6 53,6; t		C-2 63,1; d	C-12a 86,3; d	C-3 110,9, d	C-4 [121,2; d		C-10 128,3; d	C-8a 132,1; s	C-11b 143,7; s	_	C-11 146,3; s	diverse C 22,4 (qCH1)	50,6 (dNH-CH-CH3)	155,3 (s00C-NH-)	

(+)-Galanthamincarbamate und -thiocarbamate

	Summenformel	Bezeichnung	٧ ٥
C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ [406,48]		(+)-Galanthamin-phenylcarbamat	ZI
C26H29N2O4 [433,53]		(+)-Galanthamin-R- $lpha$ -methylbenzylcarbamat	Z= 0=<
C26.H29.N2O4		(+)-Galanthamin-S-α-methylbenzylcarbamat	0=\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
C21H26N2O.S [422.55]	:c	(4)-Galanthamin-phenylthiocarbamat	z= ~=<
C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₃ S [402,56]	S	(4.)-Galanthamin-n-butylthiocarbamat	N=

WO 97/40049 PCT/AT97/00074

- 43 -

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

68 mg (2,62 mmol) Natriumhydrid (95%ig) wurden unter Argon zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) (+)-Galanthamin in 15 ml absolutem Dimethylformamid zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 1,2 Äquivalent Isocyanat bzw. Thioisocyanat zugetropft und weitere 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 150 ml Wasser gegossen und zweimal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Aceton: Methanol = 9: 1) gereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

10 DC: Toluol: MeOH = 4:1

Schmelzpunkt [°C]	00 66	00-//	28-60	1000	22-27	100 100	193-190	55-65		75-78	122 125	C71-771	
$^*_{CLS}(25^{\circ}C, c = 1)$	00.5	+51,95	09 55+	2600	+56.5°		-1.43,5	00 CV	, O, Z++	÷10.4°		+31,2°	
The 1% of The		750		74	47		56		16	19		73	
4.1.1.4	Produkt			81		0.7					7.7	PC	

(-)-N-tert.-Boc-Aminosäure-epigalanthaminester

Produkt	Summenformel	Bezeichnung	2
25	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₆ (444,55)	C2,H3,N3O, (-)-N-t-Boc-Glycin-epigalanthaminester [444,55]	N 1-Boc
26	C31 ^H .nN2O ₆ [592,74]	(-)-N-1-Boc-L-Asparaginsäure-ß-benzylester- epigalanthaminester	HN t-Boc
28	C31H42N3Os [592,74]	(-)-N-t-Boc-D-Asparaginsäure-β-benzylester- epigalanthaminester	I-fN F COOBii
29	C21H33N2OS [518,65]	(-)-N-1-Boc-LMethionin-cpigalanthaminester	HN 1-Boc
31	C21H3N2O6S [518,65]	(-)-N-1-Boc-D-Methionin-epigalanthaminester	HIN 1-Boc
32	Ca.HasNaO., [534,65]	(-)-14-1-130c-1Phenytalanin-epigalanthaminester	t-Boc NH J

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2,78 mmol) (-)Galanthamin, 1,2 Äquivalent t-Boc-Aminosäure und 876,0 mg (3,34 mmol)
Triphenylphosphin wurden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach der Zugabe von 581,7 mg (3,34 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wurde die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie zuerst in Ethylacetat, um die vielen hochlaufenden Nebenprodukte zu trennen, und dann in Aceton gereinigt. Das ölige Produkt dehnte sich beim Trocknen im Vakuum zum Schaum aus, der sich dann in der Luft aushärtete.

DC: Aceton: MeOH = 9:1

10

Produkt	Ausbeute [% d. Th.]	$\alpha_{13}(25^{\circ}C, c = 1)$	Schmelzpunkt [°C
25	93	-187,3°	65-66
26	50	-146,6°	53-56
28	53	-140,0°	63-67
29	78	-181,7%	117-119
31	62	-140,6°	126-130
32	44	-159,10	69-29

11-NNIR [CDCIs; 8 (ppm)]:

Proton	25	26	28
H ₃ -5	ու ;59;1	1,65; m	1,60; m
11,-1	1,85; ւռ	1,80; ın	1,70; m
H _h -5	2,18; ເກ	2,20; m	2.15; m
CH1-N-	2,40; s	2,35; s	2.40; s
H _b -1	2,80; m	2,80; tn	2,70; ın
1.1 _b -6	3,05; m	3,10; m	3,10; m
9-11	3,25; m	3,25; 111	3,25; m
1.1 _b -S	3,65; br.d	3,65; br.d	3,60; br.d
CH ₁ -0-	3,80; s	3,85; s	3.85; s
8-"11	4,05; br.d	4.05; br.d	4.05; br.d
11-12a	4,55; t	4.60; t	4,55;1
11-2	3,90; d	4,55: d	4.50; d
F-1	5,70; d	5,60; d	5,70; d
1.1-4	6,15; d	6,05; d	P:01'9
H-9	6,55; d	6,55; d	6,55; d
11-10	6,65; d	b;65; d	P : 59'9
diverse H	1,45 (s, 9H, 3 × CH ₃ -)	1,45 (s, 914, 3 x CH ₂ -)	1,45 (s, 9H. 3 x CH ₃ -)
	1,80 (t, 2H, -OOC-CH ₂ -)	2,90 (m, 1H, -OOC-CH-)	2,90 (m. 1H, -OOC-CH-)
	5,60 (s, 1H, -NH-COO-)	3,0 (d, 2H, -CH;-COOBn)	3,0 (d, 2H, -CH ₂ -COOBn)
		5,10 (s, 2H, -OOC-CH ₂ -Ph)	5,15 (s, 2H, -OOC-CH2-Ph)
		5,60 (s, 1H, -NH-COO-)	5,60 (s, 1H, -NH-COO)
		7,30 (m, 5H, Ph-H)	7,35 (m, 5H, Ph-H)

H ₃ -5 1,65; m	29		31	32
1,80; m 1,95; m 2,10; s 2,10; s 2,85; m 3,05; m 3,25; m 3,25; m 3,85; s 4,05; br.d 4,60; t 4,40; m 5,70; d 6,55; d 7,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S·) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S·) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S·) 2,50 (m, 111, -OOC-CH ₂ -CH ₂ -S·)	1,65; m		1,65; 111	1,65; ւո
1,95; m 2,10; s 2,85; m 3,05; m 3,25; m 3,65; br.d 3,65; br.d 4,05; br.d 4,05; br.d 6,15; d 6,15; d 6,55; d 7,0; d	1,80; 11		1,80; 111	1,80; m
2,10; s 2,85; m 3,25; m 3,25; m 3,65; br.d 4,05; br.d 4,60; t 4,60; t 6,15; d 6,15; d 6,55; d 6,55; d 6,65; d 6,65; d 6,65; d 7,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -CH ₂ -S-)	m;56,1		1,95; m	2,20; 111
2,85; m 3,05; m 3,25; m 3,65; br.d 3,85; s 4,05; br.d 4,40; m 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,15; d 6,55; d 6,55; d 6,65; d 1,45 (s, 911, 3 x CH ₃ -) 2,20 (m, 211, -CH ₃ -CH ₃ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₃ -CH ₃ -S-) 2,55 (m, 11, -CH ₃ -CH ₃ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₃ -CH ₃ -)	2,10; s		2,40, s	2,40; s
3,05; m 3,25; m 3,65; br.d 3,85; s 4,05; br.d 4,60; t 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,55; d 6,65; d 1,45 (s. 911.3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -S-)	2,85; m		2,75; m	2,80; 111
3,25; m 3,65; br.d 3,85; s 4,05; br.d 4,60; t 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,55; d 6,65; d 1,45 (s. 911. 3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -CH ₂ -S-)	3,05; 111		3,05; m	3,00; 111
3,65; br.d 3,85; s 4,05; br.d 4,60; t 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,55; d 6,55; d 6,55; d 1,45 (s, 91f. 3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 21fCH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 21fCH ₂ -CH ₂ -S-) 2,50 (m, 11fOOC-CH ₂ -S-)	3,25; 111		3.25; m	3,25; 111
3,85; s 4,05; br.d 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,65; d 1,45 (s. 911.3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -S-)	3,65; br.		3,60; br.d	3,60; br.d
4,05; br.d 4,60; t 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,65; d 6,65; d 1,45 (s. 911. 3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -CH ₂ -S-)	3,85; s		3,85; s	3,85; s
4,60; 1 4,40; m 5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,65; d 6,65; d 1,45 (s. 911. 3 x CH ₃ -) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 111, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -S-)	4,05; br.		4.05; br.d	4,05; br.d
4.40; m 5, 70; d 6, 15; d 6, 55; d 6, 65; d 1, 45 (s. 911, 3 x CH ₃ .) 2, 20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S.) 2, 55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S.) 2, 60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -S.)	4,60;1		4.60; 1	4.55:1
5,70; d 6,15; d 6,55; d 6,65; d 1,45 (s. 911. 3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -S-)	4,40; m		4,40; 111	4.50; m
6.15; d 6,55; d 6,65; d 6,65; d 1,45 (s. 911. 3 x CH ₁ -) 2,10 (s. 3H, CH ₂ -S-) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 1H, -OOC-CH ₂ -S-)	5,70, d		5,70; (5.50:1
6,55; d 6,65; d 6,65; d 1,45 (s. 911.3 x CH ₁ -) 2,10 (s. 311, CH ₁ -S-) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -S-)	6.15; d		6.15; d	P :01.9
6,65; d 1,45 (s. 911, 3 x CH ₁ -) 2,10 (s. 314, CH ₂ -S-) 2,20 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 211, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 111, -OOC-CH ₂ -CH ₂ -)	6,55; d		6.55; d	6.55: d
2,10 (s, 3H, 3 x CH ₁ -) 2,20 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₁ -S-) 2,20 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,55 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -S-) 2,60 (m, 1H, -OOC-CH ₂ -CH ₁ -)	6,65; d		6.65։ վ	6,65: d
	11,45 (s. 911, 3 x CH)	1,40 (s, 911, 3 x C.H ₃ -)	11.40 (s. 9H, 3 × CH ₃ -)
(-;	2.10 (s, 311, CH ₁ -S-)	2,10 (s, 314, CHy-S-)	13.10 (m, 114, -00C-CH-)
	2,20 (m, 211, -CH ₂ -	(<u>[i</u>],-S-)	2,15 (m, 211, -CH2-CH3-S-)	5.60 (m, 2H, -CH2-Ph)
	2,55 (m, 211, -CH)-	CH3-S-)	2,50 (m. 214, -CJJ,-CHz-S-)	15.10 (s, 111, -NH-COO-)
	2,60 (m, 111, -OOC	-CH-CH-)	2,60 (m, 111, -00C-CH-CH)	6.10-6.30 (m, 514, Ph-14)
(5.15 (s. 111, -NH-COO-) 7.15 (5.15 (s. 111, -NH-C	. (-00	5.15 (s, 111, -NH-COO-)	

¹³C-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:

			_					_					1	!	1		1	l	1	Į.		1	-	1	-	- 1	- 1	- 1	1	ı
28	28.9. t	34 1-1	1,11,10	42,0; q	48.0; s	.53,9; t	55,9; դ	60,3; t	P:0:89	87.5; d	111.2; d	121,5; d	126,6; d	128,3; d	129,1; d	132,4; s	.143,8; s	146.6; s	1987 (a 3 x CH)	136 9 (1 -, CH))	(TO) (PO) (PO)	10, 10, -CII.)	00,7 (1, -0-CH2-111)	80,0 (s, -O-L(CH3)3)	128,3-128,5 (d, 5 Ar-C)	135,4 (s, Ar-C)	155.2 (s, -00 <u>C</u> -CH-)	170.2 (s, -NH-COO-)	170.5 (s, -COO-Bn)	
76	29.1.1	23.0:0	33,9,1	41,8,9	47,9; s	53,8;1	55.8; q	60.2. t	p 0.89	87.4. d	1111.4	1214.d	p . 5 9C1	D 1 8C1	1290: 5	1323.6	1438.6	146.5.0	5.000	3-7	30,8 (I, -Cn ₂ -)		66,6 (t, -O-CH ₂ -Ph)	79,9 (s, -O-C(CH ₁)))	128,2-128,4 (d, 4 Ar-C)	131 8 (d. Ar-C)	135 3 (s. Ar-C)	1551 (s -00C-CH-)	170 2 (s -NH-COO-)	170,4 (s, -COOBn)
24	57	28,1;1	33,9; t	41.9: 0	479.8	53.8.1	7 6 8 7	7.000	7,700	D,4,70	D't'/0	וויין מ	D.(.)21	D '0'071	10,000	5,7,021	5,751	143,7; \$	146,5; \$	28,1 (q, 3 x CH ₃ -)	42,4 (t, -00C-CH2-NH-)	79,7 (s, -O-C (CH ₃) ₃)	155,6 (s, -OOC-CH2-NII-)	169 6 (c -NH-COO-)						
	C-Atom	_ -: -:	C-5	N. N.	1 2			CHI-O-	٥٠٠	7.5	C-1-2a		C-4	6-0		C-83	C-11b	C-11a	C-11	diverse C										

\lceil	<u> </u>	Ī	Τ	-	Π		Ť	T	1	 		Π								ļ			Ī		
32	28,1; t	33.9.1	41.9; a	47.9:5	53.8: 1	55.8.0	60.2; t	67,5; d	87.4. d	p: - 11	121,4; d	126.4; d	128,2; d	131,7; s	132,7; s	143,8; s	146,5; s	28,1 (q, 3 x CH ₁ -)	38,4 (1, -CH3-Ph)	54,5 (d, -CH-)	79,7 (s, -0- <u>C</u> (CH ₃) ₃)	126,8-131,8 (d, 5 Ar-C)	136,9 (s, Ar-C)	154,9 (s, -00C-CH-)	171.7 (sOOC-NH-)
31	28,1;1	34,0;1	41,9, م	48,0, s	53,8; t	55,8; q	60,2;1	67,7; d	S7,3; d	111,1; d	121,5; d	126,6; d	128,3; d	129,0; s	132,3; s	143,7; s	146,5, s	15,4 (qS-CH ₃)	28,1 (q. 3 × CH ₃ -)	29,8 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-)	32,1 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-)	52,8 (d, -CH-)	79,8 (s, -O-C(CH ₃) ₃)	155,1 (s, -00 <u>C</u> -CH-)	171,5 (s, -OOC-NH-)
29	28,1; t	33,9;1	41,8; 9	48,0; s	53,8; t	55,8; q	60,2; t	67,4; d	87,4; d	111,1; d	121,5; d	126,4; d	128,4; d	129,0; s	132,3; s	143,8; s	146,5; s	15,4 (g, -S-CH ₃)	28,1 (q, 3 x CH ₃ -)	29,6 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-)	32,1 (t, -CH ₂ -CH ₂ -S-)	52,8 (d, -CH-)	79,9 (s0- <u>C</u> (CH ₃) ₃)	155,2 (s, -00 <u>C</u> -CH-)	171,5 (s, -00C-NH-)
C-Atom	ن-	C-5	CH,-N-	C-4a	9-O	CII,-O-	0-8 -	C-2	C-12a	Ç:)	نٔ	C-9	C-10	C-S3	Q-11b	C-11a	C:I	diverse C							

(+)-N-tert.-Boc-Aminosäure-epigalanthaminester

Produkt	Produkt Summenformel	Bezeichnung	N N
111111111111111111111111111111111111111			+ Boo
27	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ [592,74]	(+)-N-1-Boc-L-Asparaginsäure-ß-benzylester- epigalanthaminester	I-IN COOBI
30	C ₂₁ H ₃₃ N ₂ O ₆ S [518,65]	C271433N2OuS (+)-N-t-Boc-LMethionin-epigalanthaminester [518,65]	IIN T-Boc

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2,78 mmol) (+)-Galanthamin, 1,2 Äquivalent t-Boc-Aminosäure und 876,0 mg (3,34 mmol)
Triphenylphosphin wurden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Nach der Zugabe von 581,7 mg
(3,34 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wurde die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand
durch Säulenchromatographie zuerst in Essigsäureethylester, um die vielen hochlaufenden Nebenprodukte zu
trennen, und dann in Aceton gereinigt. Das ölige Produkt dehnte sich beim Trocknen im Vakuum zum
Schaum aus, der sich dann in der Luft aushärtete.

Schmelzpunkt [°C]	,		
$\alpha_{11}(25^{2}C, c=1)$	-1-	+1172	
The 1% d Th.	75	11	- 7
	Trouble	27	30

(±)-Bromgalanthamin-phenylcarbamat (33)

400 mg (1,09 mmol) rohes Bromgalanthamin wurden in 15 ml absolutem THF gelöst, in Argon-atmosphäre mit 390 mg (3.28 mmol) Phenylisocyanat versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (EE: MeOH = 3:2) gereinigt: 450 mg (85 % d. Th.) farblose Kristalle.

DC: EE : MeOH = 3 : 2

¹ H-NMR [CDCl₃, δ (ppm)]: 1,60(m, 1H, H_a-5); 2,10(m, 1H, H_b-5); 2,35(m, 1H, H_a-1); 2,40(s, 3H, N-CH₃); 2,70(br. d, 1H, H_b-1); 3,0(m, 1H, H_b-6); 3,20(m, 1H, H_a-6); 3,80(s, 3H, CH₃O-); 3,95(dd, 1H, H-3); 4,30(br. d, 1H, H_a-8); 4,55(t, 1H, H-12a); 5,35(t, 1H, H-2); 5,95(dd, 1H, H-3); 6,30(d, 1H, H-4); 6.90(s, 1H, H-10); 7,0(s, 1H, -OOC-NH-); 7,0-7,30(m, 5H, Ar-H).

13 C-NMR [CDCl₃; δ (ppm)]:
27,7(t, C-1); 34,2(t, C-5); 42,0(s, N-CH₃); 48,5(s, C-4a); 53,4(t, C-6); 56,0(q,CH₃O-); 58,6(t, C-8); 63,6(d, C-2); 86,6(d, C-12a); 113,9(s, C-9); 115,7(d, C-3); 118,7(d, C-4);123,2, 123,5(d, 2 Ar-C); 127,9(s, C-8a); 128,9(d, C-10); 130,3(s, 3 Ar-C); 133,3(s, C-11b); 138,0(s, Ar-C);144,0(s, C-11a); 146,1(s, C-11); 153,3(s, C-11b); 138,0(s, Ar-C);144,0(s, C-11a); 146,1(s, C-11); 153,3(s, C-11b); 138,0(s, Ar-C); 144,0(s, C-11a); 146,1(s, C-11b); 153,3(s, C-11b); 146,1(s, C-11a); 146,1(s,

(\pm)-Bromgalanthamin-R- α -methylbenzylcarbamat (34)

510 mg (1,39 mmol) rohes Bromgalanthamin wurden in 20 ml absolutem THF gelöst, in Argon-atmosphäre mit 615 mg (4,18 g mmol) R-(+)-α-Methylbenzylisocyanant versetzt und 2 Tage unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand durch Säulen-chromatographie (EE: MeOH = 4:1) gereinigt: 600 mg (84 % d. Th.) farblose Kristalle.

DC: EE: MeOH = 4:1

30

33

¹ H-NMR [(CDCl₃); δ (ppm)]: 1,40(s, 3H, CH₃-); 1,55(m, 1H, H_a-5); 2,0(m, 1H, H_a-1); 2.05(m, 1H, H_b-5); 2,35(s, 3H, N-CH₃); 2,65(m, 1H, H_b-1); 2.95(m, 1H, H_b-6); 3,25(m, 1H, H_a-6); 3,75(s, 3H, CH₃O-); 3,95(d, 1H, H_b-8); 4,25(d, 1H, H_a-8): 4.50(t, 1H, H-12a); 4,80(m, -NH-C<u>H</u>-); 5,20(s, 1H, -N<u>H</u>-CH-); 5,22(t, 1H, H-2); 5,88(dd, 1H, H-3); 6,20(d, 1H, H-4); 6,90(s, 1H, H-10); 7,30(m, 5H, Ar-H).

13 C-NMR [(CDCl₃); δ (ppm)]: - 56 -

22,1(q, -CH-<u>C</u>H₃); 22,1(s, -<u>C</u>H-CH₃); 27,5(t, C-1); 33,7(t, C-5); 41,4(q, N-CH₃); 48,1(s, C-4a); 52,8(t, C-6); 55,6(q, CH₃O-); 58,0(t, C-8); 62,7(d, C-2); 86,2(d, C-12a); 113,4(s, C-9); 115,3(d, C-4); 123,6; 125,6; 126,8(d, 3 Ar-C); 127,3(s, Ar-C); 128,1; 129,3(d, 2 Ar-C); 132,9(s, C-8a); 143,0(s, C-11b); 143,7(s, C-11a); 145,7(s, C-11); 155,0(s, -OOC-NH-).

(\pm) -N-Pentyl-demetylbromgalanthamin (35)

5

10

15

20

30

35

In einer Argonatmosphäre bei Raumtemperatur wurden 430 mg (2,84 mmol) n-Petylbromid zu einer Lösung von 100 mg (2,84 mmol) rohem Demetylbromgalanthamin in 30 ml absolutem THF zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluß 2 Tage gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, der ölige Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und mit konz. Ammoniumhydroxyd auf pH = 10 gestellt, wobei ein gelber Niederschlag entstand. Der Nieder-schlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und nach Trocknung (wurde in der Luft viskos) durch Säulenchromatographie (Chloroform: Aceton = 85:15) gereinigt: 510 mg (43 % d. Th.) braunes Öl.

DC: CHCl₃: Aceton = 85:15

1 H-NMR [CDCl₃; & (ppm)]:

0,90(t, 3H, -CH₃); 1,30(m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₃); 1,50(t, 2H, -N-CH₂-); 1,55(m, 1H, H_a-5); 1,98(m, 1H, H_a-1); 2,15(m, H_b-5); 2,30(s, OH); 2,50(sext., 2H, -CH₂-CH₂-CH₃); 2,65(dd, 1H, H_b-1); 3,05(m, 1H, H_b-6); 3,28(m, 1H, H_a-6); 3,80(s, 3H, CH₃O-); 3,95(br. d, 1H, H_b-8); 4,10(t, 1H, H-2); 4,35(br. d, 1H, H_a-8); 4,55(t, 1H, H-12a); 6,0(dd, 1H, H-3); 6,10(d, 1H, H-4); 6,85(s, 1H, H-10).

13_{C-NMR} [CDCl₃; & (ppm)]:

13,9(q, -CH₃); 22,4(t, -CH₂-<u>C</u>H₂-CH₃); 27,1(t,-<u>C</u>H₂-CH₂-CH₃); 29,4(t, N-CH₂-<u>C</u>H₂-); 29,7(t, C-1); 33,1(t, N-<u>C</u>H₂-CH₂-); 48,8(s, C-4a); 52,5(t, C-5); 52,3(t, C-6); 56,0(q, CH₃O-); 56,0(t, C-8); 61,7(d, C-2); 88,7(d, C-12a); 114,3(s, C-9); 115,7(d, C-3); 126,7(d; C-4); 127,8(d, C-10); 128,1(s, C-8a); 134,1(s, C-11b); 144,0(s, C-11a); 145,3(s, C-11).

O-TBDMS-N-Demethylbromgalanthamin (36):

Eine Lösung von 200 mg (0.57 mmol) 4, 63 mg (0.63 mmol) Triethylamin, 38 mg (0.57 mmol) Imidazol, 157 mg (1.14 mmol) Kaliumcarbonat und 171 mg (1.14 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran wird für 12 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 95:5) gereinigt, wodurch 30 mg (12 % d. Th.) ölige Substanz an 36 erhalten werden.

WO 97/40049

- 57 -

DC: $CHCl_3: MeOH = 9:1$

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

0.09 (s, 9H, C(CH₃)₃); 0.85 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 1.82 (dd, 1H, H-9); 1.96 - 2.14 (m, 2H, H-9'/5); 2.34 (ddd, 1H, H-5'); 3.31 (ddd, 1H, H-10); 3.51 (ddd, 1H, H-10'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.86 (d, 1H, H-12); 4.46 (b, 1H, H-6); 4.60 (b, 1H, H-4a); 4.22 (d, 1H, H-12'); 5.98 (dd, 1H, H-8); 6.01 (d, 1H, H-7); 6.88 (s, 1H, H-2)

O-TMS-Bromgalanthamin (37):

10

15

5

Eine Lösung von 800 mg (2.19 mmol) rac. Bromgalanthamin (1), 260 mg (2.40 mmol) Trimethylsilylchlorid und 243 mg (2.40 mmol) triethylamin in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stdn. werden weitere 130 mg (1.2 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und 1 Std. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, in etwas Dichlormethan aufgenommen und über eine Nutschensäule gereinigt, wodurch quantitativ hellgelbe Kristalle vom Schmp. 228 - 230°C an 37 erhalten werden.

DC: $CHCl_3: MeOH = 9:1$

20 ¹H-NMR (CDCl₃; & (ppm)):

0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 1.75 (breites d, 1H, H-9); 2.00 - 2.20 (m, 2H, H-9'/5); 2.35 - 2.50 (breites d, 1H, H-5'); 2.50 (s, 3H, NCH₃); 3.0 - 3.15 (m, 1H, H-10); 3.50 (ddd, 1H, H-10'); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.20 (d, 1H, H-12, $J_{(12.12')} = 16.0$ Hz); 4.25 (b, 1H, H-6), 4.50 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 16.0$ Hz); 4.60 (dd, 1H, H-4a); 5.90 (dd, 1H, H-8, $J_{(7.8)} = 9.8$ Hz); 6.00 (dd, 1H, H-7, $J_{(7.8)} = 9.8$ Hz); 6.90 (s, 1H, H-2)

25

(-)-O-TBDMS-Bromgalanthamin (38):

Eine Lösung von 2.0 g (5.46 mmol) (-)-Bromgalanthamin (3), 1.23 g (8.20 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan und 0.61 g (6.00 mmol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wird für 4 Stdn. auf 50 °C erhitzt.

Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert, der Rückstand in etwas Dichlormethan aufgenommen und über eine 1 cm Kieselgelsäule gereinigt, wodurch 1.8 g (69 % d. Th.) amorphe, zähe Substanz mit einem Drehwert von α_D²⁰[CHCl₃] = -66° an 38 erhalten werden.

35

DC: $CHCl_3: MeOH = 9:1$

'H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.75 - 1.90 (m, 1H, H-

9); 1.95 - 2.10 (m, 2H, H-5/9', $J_{(5.5')} = 16.9 \text{ Hz}$); 2.55 (s, 3H, NCH₃): 2.65 (dd, 1H, H-5', $J_{(5.5')} = 16.9 \text{ Hz}$); 3.00 - 3.15 (m, 1H, H-10, $J_{(10.10')} = 12.5 \text{ Hz}$); 3.45 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10.10')} = 12.5 \text{ Hz}$); 3.85 (s, 3H, OCH₃): 4.15 (dd, 1H, H-6); 4.20 (d, 1H, H-12, $J_{(12.12')} = 16.0 \text{ Hz}$); 4.45 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 16.0 \text{ Hz}$); 4.60 (b, 1H, H-4a); 5.59, 6.05 (AB, 2H, H-7/8, $J_{(7.8)} = 10.7 \text{ Hz}$); 6.95 (s, 1H, H-2)

O-TBDMS-Galanthamin (39):

10

15

20

5

Eine Lösung von 500 mg (1.36 mmol) Galanthamin Hydrobromid, 137 mg (1.36 mmol) Triethylamin, 224 mg (1.36 mmol) Kaliumcarbonat und 244 mg (1.63 mmol) t-Butyldimethylchlorsilan in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran und 5 ml absolutem N,N-Dimethylformamid wird 4 Stdn. bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft und über eine 1 cm Kieselgelsäule gereinigt, wodurch 320 mg (59 % d. Th.) gelbe ölige Substanz an 39 erhalten werden. DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

'H-NMR (CDCl₃; & (ppm)):

0.05, 0.10 (2* s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.85, 0.90 (2* s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.55 (ddd, 1H, H-9, $J_{(9,9')} = 14.2$ Hz); 2.00 - 2.20 (m, 2H, H-5/9', $J_{(9,9')} = 14.2$ Hz); 2.25 - 2.45 (m, 1H, H-5'); 2.35 (s, 3H, NCH₃); 3.00 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10,10')} = 11.6$ Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10,10')} = 11.6$ Hz); 3.60 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 14.2$ Hz); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.15 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 14.2$ Hz); 4.25 (dd, 1H, H-6); 4.55 (dd, 1H, H-4a); 5.85 (dd, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.10 (d, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 9.8$ Hz); 6.50, 6.60 (AB, 2H, H-1/2, $J_{(12,12)} = 8.0$ Hz)

25

N-Allyl-N-demethyl-narwedin (41):

30

Eine Lösung von 100 mg (0.29 mmol) Demethylbromnarwedin (15), 38 mg (0.31 mmol) Allylbromid, 46 mg (0.31 mmol) Natriumiodid und 85 mg (0.62 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml absolutem Aceton wird 12 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingedampft, in 2 N Salzsäure aufgenommen, mit konz. Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, wodurch 50 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt wird, wodurch 28 mg (25 % d. Th.) farblose Kristalle an 41 erhalten werden.

35

DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

¹³C-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.80 - 2.25 (m, 3H, H-5/9/9'); 2.75 (ddd, 1H, H-5'); 3.05 - 3.25 (m, 2H, H-10/10'); 3.78 (s, 2H, NCH₂); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.00 (d, 1H, H-12); 4.55 (d, 1H, H-12'); 4.73 (b, 1H, H-4a); 5.18 (dd, 2H, =CH₂); 5.90 (dd, 1H, =CH); 6.04 (d, 1H, H-8); 6.90 (s, 1H, H-2); 7.03 (d, 1H, H-7)

5

(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-on (44):

Eine Lösung von 500 mg (1.43 mmol) Demethylbromnarwedin (15), 244 mg (1.43 mmol) Benzylbromid, 214 mg (1.43 mmol) Natriumiodid und 400 mg (2.90 mmol) Kaliumcarbonat in 40 ml absolutem Aceton wird 4 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingedampft, in 2 N Salzsäure aufgenommen, mit konz. Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, wodurch 350 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: EtOAc: PE = 1:1) gereinigt wird, wodurch 280 mg (45 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 135 - 138°C an 44 erhalten werden. DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)): 1.88 (dd, 1H, H-9); 2.15 (ddd, 1H, H-9'); 2.55 - 2.80 (m, 2H, H-5/5'); 2.98 - 3.38 (m, 2H, H-10/10'); 3.77 (s, 2H, NCH₂); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 4.03 (d, 1H, H-12); 4.31 (d, 1H, H-12'); 4.74 (b, 1H, H-4a); 6.04 (d, 1H, H-8); 6.93 (s, 1H, H-2); 7.08 (d, 1H, H-7); 7.21 - 7.46 (m, 5H, Ph)

25

31.6 (t, C-5); 37.0 (t, C-9); 49.4 (d, C-8a); 51.1 (t, C-10); 54.8 (t, NCH₂); 56.1 (q, OCH₃); 56.8 (t, C-12); 88.1 (d, C-4a); 114.1 (d; C-1); 116.4 (d, C-8); 127.1, 127.3 (2 d, C-7, Ph-4); 128.3 (d, Ph-1/2/6); 128.7 (2 d, Ph-3/5); 131.7 (s, C-12a); 138.1 (s, C-12b); 143.9 (s, C-3a); 144.6 (d, C-2); 146.6 (s, C-3); 193.3 (s, C-6)

30

35

(6R)-4a.5,9,10,11,12-hexabydro-11-acetyl-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]-[2]benzazepin-6-ol acetat (48):

Eine Lösung von 300 mg (0,85 mmol) 4, 258 mg (2,55 mmol) Triethylamin in 15 ml absolutem Aceton wird langsam bei 0°C mit 200 mg (2,55 mmol) Acetylchlorid versetzt und anschließend wird 24 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, in 2 N Salzsäure aufgenommen und dreimal mit 30 ml Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Das

5

10

15

Rohprodukt, das mit 59 verunreinigt ist, wird durch MPLC (60 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl,: MeOH = 1:1) gereinigt, wodurch 190 mg (51 % d. Th.) ölige Substanz an 48 erhalten werden.

DC: Chloroform: MeOH = 9:1

'H-NMR (CDCl₃; δ (ppm)):

1.70 (ddd, 1H, H-9); 1.80 (dd, 1H, H-9'); 1.95 (ddd, 1H, H-5); 2.03, 2.12 (2s, 6H, 2 COCH₃); 2.02 - 2.18 (m, 1H, H-5'); 2.68 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10.10)}$ = 14.3 Hz); 3.20 (ddd, 1H, H-10', $J_{(10.10)}$ = 14.3 Hz); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.33 (d, 1H, H-12, $J_{(12.12)}$ = 16.9 Hz); 4.55 (b, 1H, H-6, $J_{(6.8)}$ = 4.8 Hz); 5.14 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12)}$ = 16.9 Hz); 5.32 (dd, 1H, H-4a, $J_{(4a.5)}$ = $J_{(4a.5)}$ = 5.2 Hz); 5.93 (dd, 1H, H-8, $J_{(7.8)}$ = 10.3 Hz, $J_{(6.8)}$ = 4.8 Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, $J_{(7.8)}$ = 10.3 Hz); 6.92 (s, 1H, H-2)

Alkylierung von N-Demethylbromgalanthamin (4): $(R_7, = /, Z = N)$

	Substanznr.	Rest R _s	Name	Summenformel, MG
	49		(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	C22H30BrNO3
	42	C ₆ H ₁₃	brom-3-methoxy-11-hexyl-6H-	[436.40]
			benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
	52	. CN	ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	$C_{18}H_{19}BrN_2O_3$
		•	brom-3-methoxy-11-(cyanomethyl)-	[391.27]
			6H-benzofuro[3a,3,2-	
0	51	COOE	ef][2]benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	C ₂₀ H ₂₄ BrNO ₃
,		~	brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-	[438.33]
			benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-	
	53	CONH ₂	11-essigsäureethylester (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	C ₁₈ H ₂₁ BrN ₂ O ₄
	55		brom-6-hydroxy-3-methoxy-6H-	[409.29]
			benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-	
	55	0	11-essigsäureamid (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	C ₂₆ H ₂₅ BrN ₂ O
		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	brom-3-methoxy-11-[2-(1H-isoindol-	[525.41]
			\ 1.3(2H)-dion-2-yl)-ethyl]-6H-	
		0 _/	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
			ol	

	50		(6R)-4a,5,9,10,11.12-Hexahydro-1-	$C_{19}H_{20}BrNO_{3}$
			brom-3-methoxy-11-(2-propinyl)-	[390.28]
			6H-benzofuro[3a,3,2-	
	54	~~~	ef][2]benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	$C_{22}H_{29}BrNO_3$
			brom-3-methoxy-11-(2-	[465.39]
			morpholinoethyl)-6H-	
			benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
			ol	
	56	1	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	$C_{21}H_{29}BrN_2O_3$
			brom-3-methoxy-11-(3-	[437.39]
			dimethylaminopropyl)-6H-	
			benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
			ol	
	58		(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	$C_{24}H_{33}BrN_2O_5$
		$\langle \rangle$	brom-3-methoxy-11-(3-	[477.45]
			piperidinopropyl)-6H-	
			benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
			ol	
5	57	~~~	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	$C_{22}H_{29}BrN_2O_3$
			brom-3-methoxy-11-(2-	[449.40]
			pyrrolidinoethyl)-6H-	
		j	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
			ol	
	42	√	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	$C_{19}H_{22}BrNO_3$
			brom-3-methoxy-11-(2-propenyl)-	[392.30]
			6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-	
			benzazepin-6-ol	
	45		(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-	C ₂₃ H ₂₄ BrNO ₃
•			brom-3-methoxy-11-(phenylmethyl)-	[442.36]
			6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-	
		i v	benzazepin-6-ol	
		1		

Methode: Eine Mischung von 500 mg (·1.42 mmol) N-Demethylbromgalanthamin (4), 391 mg (2.84 mmol) Kaliumcarbonat und 272 mg (1.70 mmol) Kaliumjodid wird in einerReibschale gut zermahlen und verrieben. Anschließend wird die Mischung in 20 ml absolutem Aceton mit 1.2 Äquivalenten Halogenidreagens versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 100 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und entweder der Niederschlag abgesaugt oder dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C / 50 mbar getrocknet, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel; Laufmittel: CHCl₃ — CHCl₃: MeOH = 9:1).

DC: $CHCl_3 : MeOH = 9:1$

15

10

5 ′

Substanznr.	Reagens	Reaktios- zeit	Ausbeute	Smp.
49	1-Bromhexan	24 h	67 % ölige Substanz	
52	Chloressigsäurenitril	2 h	89 % farblose	150 - 153°C
51	Chloresias ire-		Culant Alige Substanz	ı
5	ethylester	=	quain. Oiige Duostaiiz	ı
53	Chloressigsäureamid	1 h	90 % farblose Kristalle	164 - 165°C
55	N-(2-Bromethyl)-	48 h	quant. gelbe Kristalle	38 - 89°C
	phtalimid			
20	Propargylbromid	4 h	57 % ölige Substanz	•
54	N-(2-Chlorethyl)-	24 h	98 % öilge Substanz	
-	morpholin * HCl			
99	(3-Chlorpropyl)-	72 h	46 % ölige Substanz	1
	dimethylamin * HCl			
28	N-(3-Chlorpropyl)-	30 h	85 % ölige Substanz	ı
	piperidin * HCl			
22	N-(2-Chlorethyl)-	24 h	25 % ölige Substanz	•
	pyrrolidin * HCl			
42	Allylbromid		% 08	
45	Benzylbromid		% 76	

55	1 40 (dd)	1.90 - 2.30	1.90 - 2.30	2.65 (ddd)	2.95 (dd)	3.25 (dd)	1.90 - 2.30	3.75 (s)	3.60 (d)	4.35 (d)	4.05 (b)	7 50 (h)	4.50 (b)	6.10 (d)	5.75 (dd)	7.00 (s)		1.90 - 2.30 (m,	NCH-CH):	7.80 - 7.90 (m,	4H, Ph)	,	(6,8) = 4.5	(7,8) = 9.8	
53	1 65 (224)	1.05 (ddd) 1.90 - 2.10	1 90 - 2.10	2.70 (ddd)	3 10 (ddd)	3 40 (ddd)	3.20 (d)	3.85 (s)	4 00 (d)	4.40 (d)	4.45 (a)	4.13 (0)	4.60 (b)	6.05 (s)	(s) 50.9	(s) 06 ^{.9}	٠	5.70, 6.95 (2*	b, 2* 1H	tauschen D.O.	(7-3),		(5,5') = 16.2	(9,9') = 16.9	(12,12') = 16.0
51		1.60 (ddd)	1.90 - 2.03	1.90 - 2.03	2.20 - 2.30	2.02 (ud)	3.13 (dd)	3.40 (s)	3.80 (8)	4.12 (d)	4.45 (a)	4.16 (s)	4.60 (b)	(pp) 00 9	6 10 (dd)	(s) 06 9		1.30 (t, 3H,	OCH2CH3);	4.20 (a. 2H.			(7.8) = 10.3		(12,12') = 16.1
)-d ₆]; δ (ppm)): 52		1.75 (ddd)	2.05 (ddd)	2.55 - 2.75	2.55 - 2.75	3.10 (ddd)	3.25 (ddd)	3.65 (s)	3.85 (s)	4.00 (d)	4.30 (d)	4.15 (b)		4.00 (b)	6.03 (b)	6.00 (d)	(s) 06.0						0 0 0 0	(9,9') = 14.0 (10,10') = 13.6	(12,12') = 15.8
¹ Π-ΝΜR (CDCl ₃ [* in DMSO-d ₆]; δ (ppm)): Π- 49		1.55 (d)	2.05 (ddd)	2.00 (dd)	2.65 (dd)	3.05 (dd)	3.30 (ddd)	2.50 (dd)	3.85 (s)	3.95 (d)	4 40 (d)	15 (dd)	4.15 (dd)	4.60 (b)	6.00, 6.10 (AB)	6.00, 6.10 (AB)	(s) 06 ^{.9}		0.90 (t, 3H, w-	CH ₃); 1.20 - 1.35: (m. 6H	(*HJ*-3/8/*	1.45 - 1.60 (m,	2H, β-CH ₂)	(12,12') = 16.9	
'П-NMR (С П-	4 40 000	H-9	H-9,	H-5	H-5'	H-10	H-10,	NCH,	OCH,	H-17	H-12,	71-11	9-H			H-7	H-2		weitere	H			٠	$J_{(A,B)}$	(Hz)

57	1.55 (ddd)	1.80 - 2.10	1,80 - 2.10	2.60 - 2.85	3.15 (ddd)	3.35 (ddd)	2.60 - 2.85	3.80 (s)	4.00 (d)	4.40 (d)	4.13 (dd)	4.60 (b)	6.00, 6.08 (AB)	6.00, 6.08 (AB)	(s) 06.9	1.80 - 2.10 (m,	6H, H-5/9'/Pyr-	3/4); 2.60 -	2.85 (m, 9H, H-	5'/NCH,CH,	Pyr-2/5)		13.4	(5,5) = (5,6)	1	(12,12') = 16.0				
58	1.45 (d)	1.95 (dd)	1.95 (dd)	2.58 (dd)	3.00 (ddd)	3.20 (ddd)	2.45 (t)	3.80 (s)	3.95 (d)	4.35 (d)	4.13 (b)	4.58 (b)	(p) 80.9	2.98 (dd)	(s) 06.9	1.35 (ddd, 2H,	Pip-4); 1.55	(ddd, 4H, Pip-	3/5); 1.68 (ddd,	2H, N-CH ₂ -	CH ₂); 2.28 (dd,	2H, CH ₂ -N _{Pip});	2.32 (00, 2H,)		7.3	(5,5') = 10.6	(6,8) = 4.6	(7,8) = 10.4	(10,10) = 14.5	0:01 (71,21)
26	1.55 (ddd)	2.00 (ddd)	1.65 - 1.85	2.65 (dd)	3.10 (ddd)	3.30 (ddd)	2.50 (dt)	3.85 (s)	3.95 (d)	4.45 (d)	4.15 (dd)	4.60 (b)	6.10 (d)	(pp) 00'9	6.85 (s)	1.65 - 1.85 (m,	3H, H-5, N-	CH_{2} - CH_{2});	2.18, 2.22 (2*	s, 6H,	N(CH ₃) ₂), 2.30	(t, 2H, CH2-	NMe_2)	(12,12') = 16.0						
54	1.48 - 1.63	1.92 - 2.13	1.92 - 2.13	2.45 - 2.95	3.12 (ddd)	3.35 (ddd)	2.45 - 2.95	3.82 (s)	4.01 (d)	4.39 (d)	4.12 (dd)	4.59 (b)	6.02 (dd)	(p) 60.9	6.90 (s)	2.45 - 2.95 (m,	. 9Н. Н-	5/NCH,CH,/m	orph-2/6); 3.72	(t, 4H, morph-	3/5, J _(mo3/5,mo2/6)	=4.8 Hz		(mo3/5, mo2/6)	= 4.8	(10,10') = 13.4	(12,12') = 16.1			
20	1.70 (ddd)	1.95 - 2.01	1.95 - 2.01	2.63 (dd)	3.10 - 3.35	3.10 - 3.35	3.48 (d)	3.83 (s)	3.98 (d)	4.36 (d)	8	4.59 (b)	6.02 (dd)	(pp) 80.9	6.92 (s)	2.29 (t. 1H.	=CH Lemman	-211, 3(4011, NCR1) = 2 4 Hz)	Î.					(≡CH, NCH ₂)	= 2.4	(6.8) = 4.5	(6,7) = 1.3	(7,8) = 10.0	(9,9') = 13.4	(12, 12') = 15.4
El-	6-H	.6-11	H-5	H-5,	H-10	H-10,	NCH,	OCH,	H-12	H-12'	H-6	H-4a	H-8	H-7	H-2	weitere	Н	4						$J_{(A,B)}$	(Hz)		-			

45	1.55 (ddd) 2.01 (ddd) 2.60 - 2.73 2.60 - 2.73	3.50 (ddd) 3.27 (ddd) 3.27 (ddd) 3.82 (s) 4.00 (d) 4.34 (d) 4.14 (b) 4.64 (b) 6.02 (ddd) 6.14 (dd) 6.90 (s) 7.22 - 7.35 (m, 5H, Ph) (6,8) = 4.8 (7,8) = 10.3 (9,9') = 13.2 (10,10') = 13.0 (10,10') = 15.9	
42	1.58 (ddd) 1.90 - 2.10 1.90 - 2.10 2.15 - 2.25	2.65 (ddd) 3.02 - 3.29 3.18 (d) 3.82 (s) 3.92 (d) 4.11 (b) 4.59 (b) 6.00 (dd) 6.09 (d) 6.09 (d) 6.09 (d) 6.09 (d) 6.90 (s) 5.16 (dd, 2H, =CH) (Adt, 1H, =CH) (NCH ₂ , =CH) = 7.0 (9,9') = 14.0 (12,12') = 16.5	
H- Afon	H-9' H-5' H-5'	H-10' NCH ₂ OCH ₃ H-12' H-12' H-6 H-6 H-8 H-7 H-2 weitere A	

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

54	(Ξ	(s)	Ξ	Ξ	<u>Б</u>	Ξ	(p)	(p)	(s)	(g)	(p)	(G	(s)	(s)	(s)	(s)						
53	29.4 (t)	33.9 (t)	48.3 (s)	51.8 (t)	56.3 (t)	55.8 (q)	56.9 (t)	61.3 (d)	88.3 (d)	114.2 (s)	115.5 (d)	125.6 (d)	128.4 (d)	126.5 (s)	133.7 (s)	144.2 (s)	145.2 (s)	173 (s, CO)					
51	29.3 (t)	33.6 (t)	48.4 (s)	51.2 (t)	53.4 (t)	55.7 (q)	56.3 (t)	61.3 (d)	88.3 (d)	113.9 (s)	115.4 (d)	126.2 (d)	127.8 (d)	127.3 (s)	133.7 (s)	143.9 (s)	145.2 (s)	13.8 (q,	OCH_2CH_3);	60.3 (t,	OCH_2CH_3);	170.3 (s, CO)	
52	29.2 (t)	34.5 (t)	48.3 (s)	51.6(t)	53.7 (t)	56.1 (q)	57.2 (t)	61.6 (d)	88.6 (d)	113.9 (s)	115.8 (d)	126.3 (d)	128.5 (d)	130.2 (s)	134.0 (s)	144.5 (s)	145.6 (s)	115.5 (s, CN)					
49	29.7 (t)	33.1 (t)	48.8 (s)	51.5 (t)	52.5 (t)	55.9 (q)	56.0 (t)	61.7 (d)	88.6 (d)	114.3 (s)	115.7 (d)	126.7 (d)	127.8 (d)	128.1 (s)	134.1 (s)	144.0 (s)	145.3 (s)	.13.9 (q. m-	(H_3) ;	22.5 (t. e-CH ₂):	26.9, 27.4 (2*	t, $\gamma/8$ -CH ₂),	31.6 (t, β-CH ₂)
C-Atom	C.5	C-9	C-8a	C-10	NCH,	OCH,	C-12	C-6	C-4a	C-1	C-8	C-2	C-7	C-12a	C-12b	C-3a	C-3	weitere C			-		

C-Atom 56		58	57	()	(£)
29.4 (t	Ξ	29.4 (t)	29.6 (t)	99	Œ
32.8	Ξ	32.8 (t)	33.2 (t)	E) ((s)
48.6	(s)	48.5 (s)	48.9 (s)	(s)	€
51.5 (t)	Ξ	51.1 (t)	52.5 (t)	<u>(1)</u>	3
•	; ;	(3)	(+) L PS	Ξ	Ξ
55.6	Ξ	(1) 0.00	(1) (1)	્ર	(5)
55.7	(b)	55.7 (q)	56.0 (q)	₹3	ξE
573	€	56.8 (t)	55.6 (t)	Ξ:	25
(2) 7 19	€	61.4 (d)	61.7 (d)	(p)	Ð;
1.10	3 5	(2) (3)	88 7 (d)	(G	(p)
88.3	g	(n) c.00	(3) (3)	્ર	(s)
114.	114.0 (s)	113.9 (s)	114.5 (S)	(c) (f)	9
1154((F) 4	115.4 (d)	115.7 (d)	()	93
106	(e) (e)	126 4 (d)	126.3 (d)	(e	(a) (i
170.	(n) o	(P)) CO.	128 1 (4)	(g)	(p)
127.	6 (d)	(n) 0.721	107 6 (a)	્ર	(S)
127.	127.7 (s)	127.8 (s)	(\$) 0.771	93	(8)
133	(s) &	133.8 (s)	134.1 (s)	(s)	<u> </u>
7 .		143 7 (6)	144.3 (s)	(s)	(s)
143	.8 (s)	(e) / C+1	145 5 (c)	(S)	(s)
145	.1 (s)	145.1 (s)	(6) (7)		•
75.2	Ž	23.9. 24.2 (2*	23.2 (t, Pyr-		
C.C.2	1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1	NICH, CH.	3/4): 53.7 (t,		
CH2C	12); 45.0	1, INCLIDENT,	V 1 1 1 2 4 4		
)N (O	(a, N(CH ₃) ₂);	Pip-4), 25.3 (t,	CH2-14Py7, J+.4		
53	53.4 (t.	Pip-3/5); 50.2	(t, Pyr-2/5)		
CH.	'H'-NMe,)	(t, CH2-Nrip);			
	•	54.1 (t,)			

5

10

15

Acylierung von N-Demethylbromgalanthamin (4): (R - Z = N)

Substanznr.	Rest R	Name	Summenformel.
			MG
59	CH,	(6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-	$C_{18}H_{20}BrNO_4$
		1-brom-3-methoxy-11-acetyl-6H-	[394.27]
	O	benzofuro[3a,3,2-	
60	0 11	ef][2]benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-	C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₆
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-	[452.31]
		6H-benzofuro[3a,3,2-	
		ef][2]benzazepin-11-α-oxo-	
62	→ °, cн.	essigsäureethylester (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-	C ₁₈ H ₂₀ BrNO ₅
	0	1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-	[410.27]
		6H-benzofuro[3a,3,2-	
		ef][2]benzazepin-11-	
61	0	carbonsäuremethylester (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-	$C_{21}H_{24}BrNO_6$
		1-brom-6-hydroxy-3-methoxy-	[466.34]
	0	6H-benzofuro[3a,3,2-	
		ef][2]benzazepin-11-γ-oxo-	
64	C ₁₅ H ₃₁	buttersäuremethylester (6R)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-	C ₃₂ H ₄₈ BrNO ₃
	 	1-brom-3-methoxy-11-(1-	[590.65]
		oxohexadecyl)-6H-benzofuro-	
		[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol	

Eine Lösung von 500 mg (1.42 mmol) N-Demethylbromgalanthamin (4) und 156 mg (1.56 mmol) Triethylamin in 20 ml absolutem Aceton wird mit 0.9 Äquivalenten Säurehalogenid versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (DC) wird das Reaktionsgemisch eingedampft. der Rückstand in 100 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit etwas Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und entweder der Niederschlag abgesaugt oder dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C / 50 mbar

5

10

getrocknet. die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (7 g Kieselgel: Laufmittel: CHCl₁: MeOH = 9:1).

DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

Substanznr.	Reagens	Reaktios-	Ausbeute	Smp.
		zeit		54 700C
59	Essigsäurechlorid	3 h	84 % gelbe Kristalle	76 - 78°C
60	Oxalsäureethyl-	1.5 h	54 % gelbe Kristalle	66 - 69°C
62	esterchlorid Chlorameisensäure-	1 b	93 % farblose	158 - 159°C
61	methylester Bernsteinsäure-	1.5 h	Kristalle 35 % farblose	53 - 57°C
64	methylesterchlorid Palmitinsäurechlorid		Kristalle 99 %	

 ${}^{1}\mathbf{H}$ -NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

	H-NMIK (CDCI)		60	62 *	61	64
5	H-Atom	59		1.60 - 1.90	1.75 (ddd)	1.74 (ddd)
	H-9	1.79 (ddd)	1.92 (ddd)	1.60 - 1.90	1.94 (ddd)	2.24 (ddd)
	H-9'	1.90 (ddd)	2.03 (ddd)	2.05 (dd)	2.06 (dd)	1.95 (ddd)
	H-5	1.97 (dd)	2.25 (ddd)	2.40 (dd)	2.45 - 2.70	2.45 (ddd)
	H-5`	2.05 (dd)	2.68 (dd)	3.40 (dd)	2.98 (ddd)	2.68 (ddd)
20	H-10	2.67 (ddd)	3.38 (ddd)	3.90 (dd)	3.22 (ddd)	3.20 (ddd)
	H-10'	3.20 (ddd)	3.68 (ddd)		3.80 (s)	3.84 (s)
	OCH ₃	3.83 (s)	3.85 (s)	3.75 (s)	4.33 (d)	4.31 (d)
	H-12	4.33 (d)	4.25 - 4.45	4.20 (d)	5.22 (d)	5.18 (d)
	H-12	5.13 (d)	5.20 (d, Konf _A),	5.20 (d)	J.22 (U)	
25	H-6 H-4a	4.13 (b) 4.60 (b)	5.75 (d, Konf _B) 4.10 (b) 4.45 (b, Konf _A),	4.10 (b) 4.50 (b)	4.12 (dd) 4.60 (dd)	4.13 (dd) 4.60 (b)
			4.60 (b, Konf _B)			
	H-8	6.03 (dd)	5.90 - 6.15	5.85 (dd)	6.02 (dd)	6.05 (dd)
	п-8 H-7	5.90 (dd)	5.90 - 6.15	6.00 (dd)	5.96 (d)	5.91 (d)
	H-2	6.94 (s)	6.90 (s)	6.85 (s)	6.90 (s)	6 90 (s)

weitere	2.11 (s. 3H.	4.25 - 4.45 (m. 3H.	3,55 (s. 3H.	2.45 - 2.70 (m.	0.89 (τ. ω-
Н	OCH ₃); 2.30	H-12 Kool A/B	COOCH ₃)	5H, H-5/	CH ₃): 1.18 -
••	(b. 1H tauscht	COOCH ₂); 1.10		COC <u>H</u> ₂ C <u>H</u> ₂); 3.65	1 40 (m, 22H,
	D.O. OH)	(t, 3H, OCH ₂ C <u>H</u> ₃)		(s. 3H, COOCH ₃)	CH ₂ ⁽⁴⁻¹⁴⁾); 1-45
					-1.67 (m, 4H.
					CH ₂ ⁽²⁻³⁾); 2.18
					(t, 2H, COCH ₂)

¹³C-NMR (DMSO-d₆; & (ppm)):

5

15

20

30

59: 29.6 (q, COCH₃); 30.3, 36.1 (t, C-5_{Konformeres A/B}); 37.9, 43.4 (t, C-9_{Konformeres A/B}); 46.5, 48.8 (t, C-10_{Konformeres A/B}); 48.4 (s, C-8a); 51.4, 55.8 (t, C-12_{Konformeres A/B}); 55.9 (q, OCH₃); 86.3, 86.5 (d, C-4a_{Konformeres A/B}); 115.4 (d, C-8); 126.3, 126.4 (d, C-2_{Konformeres A/B}); 127.7 (s, C-1); 128.5 (s, C-12a); 128.7 (d, C-7); 133.2, 133.4 (s, C-12b_{Konformeres A/B}); 144.0, 144.3 (s, C-11a_{Konformeres A/B}); 146.6, 147.0 (s, C-3_{Konformeres A/B}); 168.9, 169.2 (s. CO_{Konformeres A/B})

62: 30.2, 30.5 (t, C-5_{Konformeres A/B}); 36.5, 37.3 (t, C-9_{Konformeres A/B}); 44.7, 45.0 (t, C-10_{Konformeres A/B}); 48.4 (s. C-8a). 49.7, 50.4 (t. C-12_{Konformeres A/B}); 52.2 (q, COOCH₃); 55.7 (q, OCH₃); 59.7 (d, C-6); 86.8 (d, C-4a); 111.8, 112.1 (s. C-1_{Konformeres A/B}); 115.2 (d, C-8); 125.8, 126.0 (d, C-2_{Konformeres A/B}); 128.1, 128.3 (s, C-12a_{Konformeres A/B}); 128.5, 128.6 (d, C-7_{Konformeres A/B}); 133.1 (s, C-12b); 143.9 (s, C-3a); 146.4 (s, C-3); 155.2 (s, CO)

rac. N-Boc-Bromgalanthamin (63):

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.84 mmol) rac. N-Demethylbromgalanthamin (4) und 620 mg (2.84 mmol) Pyrokohlensäuredi-t-butylester in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 286 mg (2.84 mmol) Triethylamin zugetropft und auf Rückfluß erhitzt. Nach 15 min. wird das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird je einmal mit 2 N Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, wodurch quantitativ farblose Kristalle an 63 erhalten werden.

25 DC: EtOAc: MeOH = 4:1

'H-NMR (CDCl₃: 8 (ppm)):

1.45 (s, 9H, t-Bu); 1.80 (dd, 1H, H-9); 2.05 (dd, 1H, H-9'); 2.30 (ddd, 1H, H-5); 2.65 (ddd, 1H, H-5'); 3.30 (ddd, 1H, H-10); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.05 - 4.30 (m, 2H, H-6/10'); 4.10 (d, 1H, H-12, $J_{(12,12')} = 15.1 \text{ Hz}$); 4.60 (dd, 1H, H-4a); 5.25 (d, 1H, H-12', $J_{(12,12')} = 15.1 \text{ Hz}$); 5.90 (d, 1H, H-8, $J_{(7,8)} = 8.9 \text{ Hz}$); 6.00 (dd, 1H, H-7, $J_{(7,8)} = 8.9 \text{ Hz}$); 6.90 (s, 1H, H-2)

Modifikationen an N-substituierten Galanthaminderivaten:

5	Substanznr.	Eduktnr.	R _s Edukt	R _s Produkt	R,	Me- thode
	66	61	COOMe	СООН	Br	A
10	67	60	COOE	о соон	Br	A
	71	51	COOEt	Осоон	Br	Α
	68	51	COOEt	√ ОН	Br	В
	69	51	COOEt	√ он	Н	С
10	68	60	COOMe	∨∕ он	Br	D
	70	55	° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° ° °	NH ₂	Br	E
					••	F
	65	59	\searrow	Et	H	F

15 Methode A:

20

Eine ca. 10 %ige Lösung des Eduktes in 2 N Kalilauge wird auf Rückfluß erhitzt. Nach 1 bis 3 Stdn. ist der Umsatz vollständig und die Reaktionslösung wird in 2 N Salzsäure getropft und bei Aminosäuren mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak neutralisiert. Die wäßrige Phase wird anschließend dreimal mit Trichlormethan: Ethanol 9:1 extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und das Rohprodukt gegebenenfalls über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel G60, Laufmittel: MeOH-CH₂Cl₂-Gemische) gereinigt.

DC: $CHCl_3: MeOH = 9:1$

25 Substanznr. Name SF. MG Ausbeute Smp.

66	(6R)-4a,5,9,10,11,12-	$C_{20}H_{22}BrNO_{s}$	89 % gelbe	107 -
	Hexahvdro-1-brom-6-	[452.31]	Kristalle	100°C
	hvdroxy-3-methoxy-6H-			
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-11-γ-oxo-			
67	buttersäure (6R)-4a,5,9,10,11,12-	C ₁₈ H ₁₈ BrNO,	22 % rote	Zersetzung
	Hexahydro-1-brom-6-	[424.26]	Kristalle	>120°C
	hydroxy-3-methoxy-6H-			
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-11-α-oxo-			
71	essigsäure (6R)-4a,5,9,10,11,12-	C ₁₈ H ₂₀ BrNO,	quant. farblose	Zersetzung
	Hexahydro-1-brom-6-	[410.27]	Krsitalle	> 200°C
	hydroxy-3-methoxy-6H-			
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-ll-essigsäure			

5 Methode B:

10

Eine ca. 5 %ige Lösung des Eduktes in absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit zwei Äquivalenten 10 %iger Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1.5 Stdn. wird mit Wasser: Tetrahydrofuran 1:1 hydrolysiert, das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand in 2 N Salzsäure gelöst. Nach der Zugabe von 2.5 Äquivalenten Weinsäure wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel G60, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt. DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

15	Substanznr.	Name	SF, MG	Ausbeute	Smp.
	68	(6R)-4a,5.9,10,11,12-	C ₁₈ H ₂₂ BrNO ₄	quantitativ ölige	
		Hexahydro-1-brom-3-	[396.29]	Substanz	
		methoxy-11-(2-hydroxyethyl)-			
		6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
		benzazepin-6-ol			

Methode C:

Eine ca. 5 % ige Losung des Eduktes in absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C mit vier Aquivalenten 10 % iger Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 15 min. wird auf Rückfluß erhitzt. Nach 24 Stdn. wird mit Wasser: Tetrahydrofuran 1:1 hydrolysiert, das Tetrahydrofuran abrotiert und der Rückstand in 2 N Salzsaure gelöst. Nach der Zugabe von fünf Aquivalenten Weinsaure wird mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit Essigsäureethvlester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na2SO4), filtnert und eingedampft. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel G60, Laufmittel: CHCl, : MeOH = 9:1) gereinigt

10

5

CHCl,: MeOH = 9:1DC:

0.1	Name	SF. MG	Ausbeute	Smp.
Substanznr.	(6R)-4a,5,9,10,11,12-	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	81 % ölige	-
0)	Hexahydro-3-methoxy-11-(2-	[317.39]	Substanz	
	hydroxyethyl)-6H-			
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-6-ol			

15

20

25

Methode D:

0.84 ml 10 %ige Lithiumaluminiumhydridlösung (2.20 mmol) in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran werden auf Rückfluß erhitzt. Dann werden 100 mg (0.22 mmol) mt7 in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und der siedenden Lösung zugetroft. Nach 15 Min. wird die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt und mit Wasser Tetrahydrofuran 1:1 hydrolisiert. Anschließend wird das Tetrahydrofuran abrotiert, der Rückstand in 50 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit 0.80 g Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basich gemacht und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na2SO4), filtriert und eingedampft, wodurch 100 mg Rohprodukt erhalten werden, das durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel,

Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt wird.

 $CHCl_3: MeOH = 9:1$ DC:

Smp. Ausbeute SF. MG Name Substanznr. 30

68	(6R)-4a,5,9,10,11,12-	C ₁₈ H ₂₂ BrNO,	42 % olige
	Hexahydro-1-brom-3-	[396.29]	Substanz
	methoxy-11-(2-hydroxyethyl)-		
	6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-		
	benzazepin-6-ol		

Methode E:

5

15

20

170 mg (0.32 mmol) st80 und 80 mg (1.60 mmol) werden in 10 ml absolutem Ethanol auf Ruckfluß erhitzt Nach 30 Min. wird die Reaktionsmischung abgekühlt und nach 1 Std. der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird einmal mit Ethanol nachgewaschen und die ethanolische Phase anschließend einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt

10 DC: CHCl₂: MeOH = 9:1

Substanzur.	Name	SF, MG	Ausbeute	Smp.
70	(6R)-4a,5,9,10,11,12-	$C_{18}H_{23}BrN_2O_3$	70 % farblose	116-
	Hexahydro-1-brom-3-	[395.30]	Kristalle	117°C
	methoxy-11-(2-aminoethyl)-			
	6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-6-ol	•		

Methode F:

Zu 2 ml 10 %ige Lithiumaluminiumhydridlösung in Tetrahydrofuran (5,26 mmol) werden unter Rückfluß 50 mg (0,381 mmol) st62 in 1,5 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird weitere 90 Minuten auf Rückfluß erhitzt. Danach wird bei 0 °C mit Wasser: Tetrahydrofuran = 1:1 hydrolysiert und das Gemisch zur Trockene einrotiert. Anschließend wird der Rückstand in 2 N Salzsäure aufgenommen, mit 1,2 g Weinsäure versetzt und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht. Danach wird dreimal mit je 40 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt

25 DC: CHCl,: MeOH = 9:1

c	Name ·	SF, MG	Ausbeute	Smp.
Substanznr. 65	(6R)-4a,5,9,10,11,12-	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃	76 % ölige	-
0 2	Hexahydro-1-brom-3-	[300.38]	Substanz	
	methoxy-11-ethyl-6H-			
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-6-ol			

 $^{1}\text{H-NMR}$ (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

5	5 ¹ H-NMR (CDCl ₃ [* in DMSO-d ₆]; δ (ppm)):					
-		66	67	71	68	69
10	H-Atom H-9 H-9' H-5 H-10 H-10'	1.70 - 2.10 1.70 - 2.10 2.40 - 2.80 2.90 (ddd) 3.25 (ddd) 3.40 (d), 3.60 (dd)	1.85 - 2.35 1.85 - 2.35 1.85 - 2.35 3.30 - 3.70 3.30 - 3.70 3.30 - 3.70	1.80 - 2.10 1.80 - 2.10 2.25 (dd) 3.00 (ddd) 3.20 - 3.50 3.20 - 3.50	1.60 (ddd) 1.90 - 2.10 1.90 - 2.10 2.60 - 2.75 3.10 (ddd) 3.45 (ddd)	1.60 (ddd) 1.90 - 2.10 1.90 - 2.10 2.60 -2.75 3.15 (ddd) 3.40 (ddd)
15	NCH ₂ OCH ₃ H-12 H-12' H-6 H-4a H-8 H-7 H-2	3.80 (s) 4.35 (d) 5.20 (d) 4.15 (b) 4.60 (b) 5.90 (d) 6.05 (dd) 6.90 (s) 2.40 - 2.80 (m,	3.80 (s) 3.30 - 3.70 4.10 (d) 4.60 (b) 4.90 (b) 6.15 (d) 5.90 (dd) 7.15 (s) 9.15 (b, 1H	3.15 (s) 3.75 (s) 3.60 (d) 4.20 (d) 4.08 (b) 4.50 (b) 6.10 (d) 5.80 (dd) 6.95 (s)	2.60 - 2.75 3.80 (s) 4.00 (d) 4.40 (d) 4.12 (dd) 4.60 (b) 5.95 - 6.10 5.95 - 6.10 6.90 (s) 2.45 (b, 2H	2.60 - 2.75 3.82 (s) 3.78 (d) 4.17 (d) 4.12 (dd) 4.60 (b) 6.10 (d) 6.00 (dd) 6.55 - 6.70 2.50 (b, 2H
	Н	5H, H-5/	tauscht D2O,		tauschen D ₂ O,	tauschen D ₂ O,
		COCH₂-	COOH)		OH); 3.55 (t, 2H, C <u>H</u> ₂ OH)	OH); 3.55 (t, 2H, C <u>H</u> ₂ OH);
		C <u>H</u> ₂CO)			<u> </u>	6.55 - 6.70 (m,
	J _(AB)	(4a,7) = 4.0	-	-	(10,10') = 14.3	2H, H-1/2) (9,9') = 14.1
25	(Hz)	(6,8) = 7.1			(12,12') = 16.1	(10,10') = 15.1
	ŕ	(7,8) = 10.4				(12,12') = 15.6
		(12,12') = 17.0				·

	H-Atom	70	
	H-9	1.80 - 2.15	
	H-9'	1.80 - 2.15	
30	H-5	1.80 - 2.15	
_0	H-5'	2.40 - 2.70	•
	H-10	3.20 (ddd)	

- 10

15

H-10`	3.60 (ddd)
NCH.	2.40 - 2.70
OCH.	3.80 (s)
H-12	3.95 (d)
H-12"	4.50 (d)
H-6	4.10 (dd)
H-4a	4.55 (b)
H-8	5.95 - 6.05
H-7	5.95 - 6.05
H-2	6.90 (s)
weitere	2.40 - 2.70 (m
Н	5H, H-5'/
	NCH ₂ CH ₂)
$J_{(A,B)}$	-
(Hz)	

¹³C-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

	C-Atom	66*	68	69	70	65
	C-5	28.8, 30.2 (t)	29.4 (t)	29.7 (t)	(t)	(t)
	C-9	36.0, 37.8 (t)	33.2 (t)	33.2 (t)	(t)	(t)
20	C-8a	48.4 (s)	48.6 (s)	48.2 (s)	(s)	(s)
	C-10	43.6, 45.4 (t)	51.7 (t)	51.7 (t)	(t)	(t)
	NCH ₂	-	54.9 (t)	52.0 (t)	(t)	(t)
	OCH ₃	55.8 (q)	55.7 (q)	55.6 (q)	(p)	(q)
	C-12	48.8, 50.4 (t)	57.6 (t)	57.6 (t)	(t)	(t)
25	C-6	59.3 (d)	61.4 (d)	61.7 (d)	(d)	(d)
	C-4a	86.4, 86.6 (d)	88.3 (d)	88.4 (d)	(d)	(d)
	C-1	111.0, 112.1 (s)	114.3 (s)	121.8 (d)		
	C-8	115.3 (d)	115.4 (d)	110.9 (d)	(d)	(d)
	C-2	128.4, 128.6 (d)	121.7 (d)	126.4 (d)	(d)	(d)
30	C-7	126.3 (d)	127.9 (d)	127.5 (d)	(d)	(d)
	C-12a	127.4 (s)	127.3 (s)	128.8 (s)	(s)	(s)
	C-12b	133.2, 133.4	133.7 (s)	132.8 (s)	(s)	(s)
		(s)				
	C-3a	143.8, 144.2	144.0 (s)	144.0 (s)	(s)	(s)
		(s)				
	C-3	146.5, 146.9	145.2 (s)	145.7 (s)	(s)	(s)
		(s)				

20

weitere 27.4 (t. NCO- 56.6 (t. 56.7 (t. CH₂OH); 27.9 (t. CH₂OH) CH₂OH)

CH₂COOH):

170.0, 170.4

(s. CON):

173.6, 173.8 (s. COO)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromabspaltung mit Zink und Calziumchlorid:

	Substanznr	Eduktnr.	R_{4}	R,	R_6	SF, MG
10	112	4	ОН	Н	`н	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃
	73	52	ОН	Н	√ CN	$[273.22]$ $C_{18}H_{20}N_2O_3$
	74	54	ОН	Н	V N ✓	[312.37] $C_{22}H_{30}N_2O_4$
	/-4		0			[386.50]
	43	42	ОН	Н	▽	$C_{19}H_{23}NO_3$
	46	45	ОН	Н		[313.40] C ₂₃ H ₂₅ NO ₃
						[363.46]
15	72	64	OH	Н	C ₁₅ H ₂ ,	C ₃₂ H ₄₉ NO ₄
	47	44	=()		[511.75] C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ [361.44]
		1				-

Eine Lösung von 500 mg Edukt und 1.0 g Calziumchlorid in 50 ml 50 %igem Ethanol wird mit 2.0 g frisch aktiviertem Zinkpulver versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Zink abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und die Restlösung einrotiert. Der Rückstand wird in 100 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentrierten wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und mit dreimal 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal

mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃: MeOH = 9:1) gereinigt.

5	Substanznr.	Name	Reaktions-	Ausbeute	Smp.
			zeit		
	112	(6R)-4a,5,9,10,11,12-	1.5 h	93 % farblose	236 - 240°C
		Hexahydro-1-brom-3-		Kristalle	
		methoxy-6H-			
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	73	benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-	3 h	55 % farblose	68 - 70°C
		Hexahydro-3-methoxy-11-		Kristalle	
		(cyanomethyl)-6H-			
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	74	benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-	3 h	80 %	
		Hexahydro-3-methoxy-11-			
		(2-morpholinoethyl)-6H-			
		benzofuro[3a,3,2-			
	72	ef][2]benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-	3 h	84 % farblose	
		Hexahydro-3-methoxy-11-		Kristalle	
		(1-oxohexadecyl)-6H-			
		benzofuro[3a,3,2-			
10	43	ef][2]benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11,12-	3 h	96 %	
		Hexahydro-3-methoxy-11-			
		(2-propenyl)-6H-	•		
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
		benzazepin-6-ol			

46	(6R)-4a.5.9,10.11,12-	3 b	52 %	•
	Hexahydro-3-methoxy-11-			•
	(phenylmethyl)-6H-			
	benzofuro[3a.3.2-ef][2]-			
47	benzazepin-6-ol (6R)-4a,5,9,10,11.12-	3.5 b	quantitativ	159 - 162°C
	Hexahydro-3-methoxy-11-		orange Kristalle	
	(phenylmethyl)-6H-			
	benzofuro[3a,3,2-ef][2]-			
	benzazepin-6-on			

¹H-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

	H-MMC (CD)		73	74	43	46
5	H-Atom	112	1.71 (ddd)	1.50 (ddd)	1.54 (ddd)	1.54 (ddd)
	H-9	1.70 (dd) 1.70 (dd)	1.92 - 2.10	1.93 - 2.12	1.92 - 2.12	1.94 - 2.20
	H-9°	2.05 (ddd)	1.92 - 2.10	1.93 - 2.12	1.92 - 2.12	1.94 - 2.20
	H-5	2.30 (dd)	2.70 (ddd)	2.66 (ddd)	2.60 - 2.75	2.71 (ddd)
	H-5° H-10	3.00 - 3.20	3.12 (ddd)	3.16 (ddd)	2.60 - 2.75	3.17 (ddd)
10	H-10'	3.00 - 3.20	3.38 (ddd)	3.39 (ddd)	3.25 (ddd)	3.40 (ddd)
	NCH ₂	-	3.58 (s)	2.40 - 2.66	3.16 (d)	3.68 (s) 3.87 (s)
	OCH,	3.70 (s)	3.85 (s)	3.80 (s)	3.85 (s)	3.80 (d)
	H-12	3.75 (d)	3.78 (d)	3.81 (d)	3.80 (d)	4.13 (d9
15	H-12'	3.90 (d)	4.17 (d)	4.17 (d)	4.08 (d) 4.13 (b)	4.15 (dd)
13	H-6	4.10 (b)	4.14 (b)	4.12 (b)	4.61 (b)	4.66 (b)
	H⊶a	4.45 (dd)	4.60 (b)	4.58 (b)	6.00 (ddd)	6.01 (ddd)
	H-8	5.80 (dd)	6.00 - 6.04	5.98 (dd) 6.08 (d)	6.10 (dd)	6.12 (dd)
•	H-7	6.05 (dd)	6.00 - 6.04	6.62 (AB)	6.64 (AB)	6.66 (AB)
20	H-1	6.65 (AB)	6.61 - 6.70	6.58 (AB)	6.57 (AB)	6.50 (AB)
	H-2	6.55 (AB)	6.61 - 6.70	2.40 - 2.66 (m, 8H,	5.12 (dd, 2H.	7.20 - 7.39 (m, 5H,
	weitere	•	-	NCH ₂ CH ₂ / Morph-	=CH ₂); 5.82 (ddt.	Ph)
	Н			2/6); 3.68 (t, Morph-	1H, =CH)	
					111, 011,	
				3/5)	OICH -CH)	(1,2) = 8.2
	$J_{(A,B)}$	(5.5') = 13.4	(9,9') = 12.7	•	$(NCH_2,=CH)$	
	(Hz)	(7.8) = 9.8	(10.10') = 14.0		= 6.6	(5,5') = 156
25	(HZ)	(12,12')=	(12,12') = 15.9		(6.7) = 1.2	(6.8) = 4.8
		15.1	(12)		(6.8) = 4.5	(7.8) = 10.2
		(5.1			(7.8) = 10.3	(9.9') = 130
					(12.12') = 15.4	$(10.10^{\circ}) = 14.1$
						(12.12') = 15.3
						, , _ , _ ,

	H-Atom	72	47	
	H-9	1.78 (ddd)	1.81 (ddd)	
	H-9`	2.18 (ddd)	2.16 - 2.48	
	H-5	1.95 (ddd)	2.16 - 2.48	
5	H-5'	2.42 (ddd)	2.77 (dd)	
	H-10	2.68 (ddd)	3.10 - 3.42	
	H-10'	3.18 (ddd)	3.10 - 3.42	
	NCH ₂	•	3.71 (s)	
	OCH,	3.82 (s)	3.86 (s)	
10	H-12	3.93 (d, Konf _A)	3.81 (d)	
		4.41 (d, Konf _B)		
	H-12'	4.68 (d, Konf _A)	4.13 (d)	
		5.28 (d, Konf _B)		
	H-6	4.14 (b)	-	
	H-4a	4.57 (b)	4.79 (b)	
	H-8	5.93 - 6.08	7.01 (dd)	
15	H-7	5.93 - 6.08	6.06 (d)	
	H-1	6.64 - 6.70,	6.70 (d)	
		6.81 - 6.88		
	H-2	6.64 - 6.70,	6.52 (d)	
		6.81 - 6.88		
	weitere	$0.89 (t, \omega-CH_3); 1.18-1.38 (m, 22H,$	7.21 - 7.46 (m, 5H, Ph)	
	Н	$CH_2^{(4-14)}$); 1.48 - 1.65 (m, 4H, $CH_2^{(2-1)}$		
		³⁾); 2.06 (t, 2H, COCH ₂)		
20	$J_{(A,B)}$	•	(1,2) = 8.1	
	(Hz)		(4a.5/5') = 3.8	
			(4a,8) = 1.9	
			(5,5') = 17.8, (7,8) = 10.4,	
			(12,12') = 15.6	

¹³C-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; & (ppm)):

25	C-Atom	112				
•	C-5	30.6 (t)	(t)	(t)	(t)	(t)
	C-9	33.5 (t)	(t)	(t)	(t)	(t)
	C-8a	48.1 (s)	(s)	(s)	(s)	(s)
	C-10	46.3 (t)	(t)	(t)	(t)	(t)
30	NCH ₂	-	(-)	(-)	(•)	(1)
	OCH ₃	55.5 (q)	(p)	<u>(q)</u>	(q)	(p)
	C-12	52.8 (t)	(t)	(t)	(t)	(t)
	C-6	59.7 (d)	(d)	(d)	(d)	(d)
	Cia	86.7 (d)	(d)	(d)	(d)	(d)
35	C-8	111.1 (d)	(d)	(d)	(d)	(d)
	C-7	119.5 (d)	(d)	(d)	(d)	(d)
	C-2	121.0 (d)	(d)	(d)	(d)	(d)

	WO 97/40049				PC	T/AT97/00074
	VV G J // V G G J // V G G G G G G G G G G			- 82 -		
	C-1	127.4 (d)	(d) (s)	(d) (s)	(d) (s)	(d) (s)
	C-12a	132.9 (s)		(s)	(s)	(2)
	C-12b	133.8 (s)	(s)	(s)	(s)	(s ⁻)
	C-3a	142.9 (s)	(s)	(s)	(s)	(s)
5	C-3	146.3 (s)	(s)	(37	(5)	
	weitere C	-				
						47
	C-Atom	(4)	(t)	(t)	(t)	32.5 (t)
	C-5	(t)	(t) (t)	(t)	(t)	36.9 (t)
10	C-9	(t)		(s)	(s)	48.8 (s)
	C-8a	(s)	(s)	(t)	(t)	51.5 (t)
	C-10	(t)	(t)	(1)	(-,	56.4 (s)
	NCH,		(~)	(p)	(q)	55.6 (q)
	OCH,	(q)	(p)	(t)	(t)	57.0 (t)
15	C-12	(t)	(t)	(d)	(d)	194.0 (s)
	C-6	(d)	(d)	(d)	(d)	87.6 (d)
	C-4a	(d)	(d)		(d)	111.5 (d)
	C-8	(d)	(d)	(d)	(d)	126.8 (d)
	C-7	(d)	(d)	(d)	(d)	144.1(d)
20	C-2	(d)	(d)	(d)	(d)	121.7 (d)
	C-1	(d)	(d)	(d)	· (s)	129.3 (s)
	C-12a	(s)	(s)	(s)	(s)	138.2 (s)
	C-12b	(s)	(s)	(s)	(s)	143.6 (s)
	C-3a	(s)	(s)	(s)		146.6 (s)
25	C-3	(s)	(s)	(s)	(s)	126.7 (d, Ph-4);
	weitere C					
						127.8 (s, Ph-1);
						127.9 (d. Ph-2/6).
						128.5 (d, Ph-3/5)

O-TOS-Narwedinoxim (75):

30

35

Eine Suspension von 1.05 g (3.51 mmol) Narwedinoxim (76,77) in 20 ml absolutem Pyridin wird mit 1.33 g (7.02 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Wasser gegossen und je dreimal mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄, Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel: CHCl₃ \Rightarrow CHCl₃: MeOH = 9:1), wodurch 1.27 g (80 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 78 - 79°C an 75 erhalten werden.

DC: CHCl₃: MeOH = 9:1

40

¹H-NMR (CDCl₃; & (ppm)): 1.55 - 1.65, 1.80 - 1.95 (2* m, 2H, H-9/9' Konformerow A/B); 2.05 - 2.25 (m, 1H.

H-5_{Konformeros A/B}); 2.40, 2.43 (2* s, 6H, NCH₃, Ph-CH₃); 2.50 - 2.70 (m. 1H. H-5'_{Konformeros A/B}); 2.95 - 3.25 (m, 1H, H-10_{Konformeros A/B}); 3.60 3.85 (m. 2H. H-10'/12_{Konformeros A/B}); 4.00 - 4.25 (m, 1H, H-12'_{Konformeros A/B}); 4.55 (b. 1H. H-4a_{Konformeros A/B}); 6.15, 7.10 (2* d. 1H, H-8_{Konformeros A/B}); 6.40, 7.65 (2* d. 1H, H-7_{Konformeros A/B}); 6.50 - 6.70 (m. 2H, H-1/2_{Konformeros A/B}), 7.20 - 7.35 (m. 2H, Ph-3/5_{Konformeros A/B}); 7.75 - 7.90 (m. 2H, Ph-2/6_{Konformeros A/B})

¹³C-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)):

21.1 (q, Ph-CH₃); 23.9 (t, C-5); 31.6 (t, C-9); 40.6 (q, NCH₃); 48.7 (s, C-8a); 52.9 (t, C-10); 55.5 (q, OCH₃); 59.2 (t, C-12); 84.3 (d, C-4a); 111.9 (d, C-2); 118.6, 121.6 (d, C-8_{Konformeres A/B}); 125.5, 128.0 (d, C-7_{Konformeres A/B}); 128.4 (d, Ph-2/6); 130.0 (d, Ph-3/5); 131.8 (s, C-12a); 136.1 (s, Ph-1); 137.5 (s, C-12b); 138.7 (d, C-1); 143.1 (s, C-3a); 145.4 (s, C-3); 145.8 (s, Ph-4); 159.8 (s, C-6)

15

20

25

30

10

5

rac., (-)- und (+)-O-Methylnarwedinoxim (78, 79):

Eine Lösung von 300 mg (1.05 mmol) Narwedin in 10 ml Ethanol wird mit 88 mg (1.05 mmol) O-Methylhydroxylamin und 53 mg (0.53 mmol) Kaliumhydrogencarbonat versetzt und für 4 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 50 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basich gemacht und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, wodurch quantitativ zähe amorphe Substanz (mit den Drehwerten $\alpha_D^{20}[CHCl_3] = -152^{\circ}$ für 78 bzw. $\alpha_D^{20}[CHCl_3] = +108^{\circ}$ für 79) an 78/79 erhalten werden.

DC: $CHCl_1: MeOH = 9:1$

¹H-NMR (CDCl₃; & (ppm)):

1.70 (ddd, 1H, H-9); 2.20 (ddd, 1H, H-9'); 2.30 - 2.45 (m, 1H, H-5); 2.40 (s, 3H, NCH₃); 2.70 (ddd, 1H, H-5'); 3.00 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.65, 3.70, 4.00, 4.10 (4* d, 2H, H-12_{Konformeros A/B}/12'_{Konformeros A/B}); 3.80 (s. 3H, OCH₃); 3.85, 3.90 (2* s. 3H, N-OCH_{3Konformeros A/B}); 4.60 (b. 1H, H-4a); 6.15, 6.20, 6.75 (s. d, d, 2H, H-7/8_{Konformeros A/B}); 6.55 - 6.70 (m. 2H, H-1/2)

35 Narwedinimin (80):

Eine Lösung von 100 mg (0.35 mmol) Narwedin in 10 ml 7 N methanolischem Ammoniak wird im Glasautoklaven für 10 Stdn. auf 100°C erhitzt. Anschließend wird der überschüssige Methanol abrotiert, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 105 - 110°C an 80 erhalten werden.

5 DC: CHCl, : MeOH = 9:1

10

¹H-NMR (CDCl₃ [Bildung von Narwedin und Zersetzungsprodukten während der Messung];

δ (ppm)): 1.80 (ddd, 1H, H-9); 2.00 - 2.35 (m, 2H, H-5/9'); 2.45 (s, 3H, NCH₃); 2.80 (ddd, 1H, H-5'); 3.00 - 3.35 (m, 2H, H-10/10'); 3.70 (d, 1H, H-12); 3.80 (s, 2H, OCH₃); 4.05 (d, 1H, H-12'); 4.65 (b, 1H, H-4a); 6.15 (d, 1H, H-8); 6.45 (d, 1H, H-7); 6.55 - 6.70 (m, 2H, H-1/2)

rac., (+)- oder (-)-Narwedinoxim (76, 77):

1.0 g (3.51 mmol) Narwedin, 266 mg (3.86 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 193 mg (1.93 mmol) Kaliumhydrogencarbonat werden in 30 ml 96 %igem Ethanol auf Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stdn. wird das Reaktionsgemisch einrotiert, der Rückstand in 50 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak das Produkt gefällt. Nach kristallisieren über Nacht wird eine erste Fraktion von 0.81 g (81 % d. Th.) erhalten. Durch Exrahieren der Mutterlauge mit dreimal 30 ml Essigsäureethylester wird eine zweite Fraktion erhalten, wodurch quantitativ farblose Kristalle vom Schmp. 170 - 171 °C an 76, 77 erhalten werden.

10

15

5

1	$\alpha_D^{20}[CHCl_3]$	ee nach CE*
		· CE = Kapillar Elektrophorese
(-)-Narwedinoxim	-79°	20 %
(77) (+)-Narwedinoxim	+126°	12 %
(76)		

DC:

 $CHCl_3: MeOH = 9:1$

¹H-NMR (CDCl₃; **&** (ppm)):

1.70 (dd, 1H, H-9, $J_{(9.9')} = 13.4$ Hz); 2.20 (ddd, 1H, H-9', $J_{(9.9')} = 13.4$ Hz); 2.40 (s, 3H, NCH₃); 2.45 (dd, 1H, H-5, $J_{(5.5')} = 16.9$ Hz); 3.10 (m, 2H, H-5', $J_{(5.5')} = 16.9$ Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-10, $J_{(10.10)} = 14.2$ Hz); 3.75 (d, 1H, H-12, $J_{(12.12')} = 16.0$ Hz); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (dd, 1H, H-10', $J_{(10.10')} = 14.2$ Hz); 4.10 (d, 1H, H-12', $J_{(12.12')} = 16.0$ Hz); 4.65 (b. 1H, H-4a); 6.20 (b, 2H, H-7/8); 6.55 - 6.65 (m, 2H, H-1/2)

25

20

¹³C-NMR (DMSO-d₆; δ (ppm)):

22.3 (t, C-5); 32.8 (t, C-9); 41.2 (q, NCH₃); 48.7 (s, C-8a); 53.1 (t, C-10); 55.5 (q, OCH₃); 59.5 (t, C-12); 85.9 (d, C-4a); 111.6 (d, C-8); 121.1 (d, C-2); 122.5 (d, C-7); 129.5 (s, C-12a); 130.7 (d, C-1); 132.5 (s, C-12b); 143.1 (s, C-3a); 145.8 (s, C-3); 150.1 (s, C-6)

30

Umsetzung von Narwedin mit Hydrazinen und Hydraziden:

	Substanznr.	Rest R, R,	Name	Summenformel, MG
35	81	N N CH3	4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ [313.40]
			11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-	
		[ef][2]benzazepin-6-on 2-	
			Methylhydrazon	

ERSATZBLATT (REGEL 26)

10

15

			•
84	0	Ameisensaure-2-{4a,5,9,10,11,12-	$C_{18}H_{21}N_3O_3$ [327.39]
	N-F-H	hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-	
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
83	/N-N ✓ OH	yliden}hydrazid 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ [343.43]
	` н 	11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-	
		ef][2]benzazepin-6-on 2-(2-	
86		Hydroxyethyl)hydrazon 4-Methylbenzolsulfonsäure-2-	C ₂₄ H ₂ -N ₃ O ₄ S [453.56]
	0,	{4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-	
	M. N. S.	ll-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-	
85	0	benzazepin-6-yliden}hydrazid Pyrokohlensäure-t-butylester-2-	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₄ [399.49]
	N-N-O-	{4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-	
		11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-	
89	0	benzazepin-6-yliden}hydrazid Pyrokohlensäure-2-{4a,5,9,10,11,12-	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O, [371.40]
	N N COOH	hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-	
	1	benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
82	N N CH3	yliden}hydrazid 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂ [327.43]
	CH ₃	11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-	
88	NH ·	benzazepin-6-on 2,2-Dimethylhydrazon 2-{4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ [341.42]
	NH ²	methoxy-11-methyl-6H-	
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
90	N-NH ₂	yliden}-hydrazincarboximidamid 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ [299.38]
		11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-	
87	0	ef][2]benzazepin-6-on Hydrazon Carbaminsäure-2-{4a,5,9,10,11,12-	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₃ [342.40]
	N N NH	hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-	
		benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-	
	1	yliden } hydrazid	•

Methode: Eine Lösung von 500 mg (1.75 mmol) Narwedin und 1.1 bis 1.2 Äquivalenten N-Alkylhydrazon bzw. Säurehydrazid in 10 ml Ethanol wird mit 0.25 Äquivalenten (43 mg, 0.44 mmol) konzentrierter Schwefelsäure versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 50 ml 1 N Salzsäure aufgenommen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basich gemacht und der entstandene Niederschlag abgesaugt oder die wäßrige Phase dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Niederschlag wird bei 50°C / 50 mbar getrocknet, die vereinigten

organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft.

DC: $CHCl_3: MeOH = 9:1$

5					
	Substanznr.	Reagens; äqu. H ₂ SO ₄	Reaktions-	Ausbeute	Smp.
			zeit		
	81	Methylhydrazin;0.25	4 h	76 % gelbe Kristalle	97 - 99°C
	84	Ameisensaurehydrazid;	48 h	63 % gelbe Kristalle	145 - 148°C
		0.0			
	83	2-Hydrazinoethanol; 0.0	30 h	61 % gelbe Kristalle	100 - 105°C
)	86	p-Toluolsulfon-	6 h	97 % farbiose Kristalle	210 - 212°C
	85	säurehydrazid; 0.25 t-Butylcarbazat; 0.25	4 h	quantitativ farblose	Umwandlung bei
				Kristalle	155 - 160°C.
					Zersetzung >
				•	200°C
	89	Oxalsäureethylester-	30 h	64 % gelbe Kristalle	189 - 191°C
	82	hydrazid; 0.25 N,N-Dimethylhydrazin;	12 h	78 % ölige Substanz	-
		0.25			
	88	Aminoguanidin	20 h	quantitativ gelbe	112 - 113°C
;	90	Hydrogencarbonat; 0.0 10 Äqu. Hydrazinhydrat;	2 h	Kristalle 94 % ölige Substanz	-
		2.5			
	87	Semicarbazid	4 h	88 % farblose Kristalle	Zersetzung ab
		Hydrochlorid;		(Lit. [] % d. Th.)	225°C (Lit. [] Zers.
	l	0.5 Äqu. KHCO ₃			ab °C)

¹H-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

	H-Atom	81	84	83	86	85
20	H-9	1.75 (ddd)	1.70 (dd)	1.70 (ddd)	1.80 (ddd)	1.70 (ddd)
	H-9'	2.10 - 2.35	2.20 (dd)	2.20 (ddd)	2.15 (ddd)	2.20 (ddd)
	H-5	2.10 - 2.35	2.50 (dd)	2.35 (dd)	2.50 (b)	2.35 - 2.45
	H-5`	2.90 - 3.30	3.00 - 3.30	2.70 (ddd)	3.15 (dd)	2.75 (ddd)
	H-10	2.90 - 3.30	3.00 - 3.30	3.00 - 3.40	3.25 - 3.45	3.00 - 3.35
5	H-10'	2.90 - 3.30	3.40 (dd)	3.00 - 3.40	3.25 - 3.45	3.00 - 3.35
	NCH,	2.45 (s)	2.45 (s)	6.65 (s)	2.40 (s)	2.40 (s)
	OCH,	3.85 (s)	3.85 (s)	3.80 (s)	4.10 (s)	3.80 (s)
	H-12	3.70 (d)	3.70 (d)	3.68 (d)	3.58 (d)	3.70 (d)
	H-12'	4.10 (d)	4.05 (d)	4.07 (d)	4.30 (d)	4.10 (d)
0	H-4a	4.70 (b)	4.70 (b)	4.70 (b)	4.60 (b)	4.15 (b)
	H-8	5.96 (d)	6.10 - 6.40	6.16 (d)	6.00 (d)	6.35 (d)
	H-7	6.98 (dd)	6.10 - 6.40	5.98 (dd)	6.32 (d)	6.20 (dd)
	H-1/2	6.48 - 6.68	6.50 - 6.70	6.55 - 6.65	6.55 - 6.78	6.55 - 6.70

1.50 (s. 9H.

weitere 2.50 (s, 3H, N- 8.65 (b, 1H, 3.00 - 3.40 (m. 3.70 (s, 3H.

	***	H NCH ₃);	CHO); 10.40 (b. 6H, H-10/10'.	PhCH ₃); 7.36 (d.	$C(CH_3)_3$).
			·	_	2H, Ph-3/5); 7.76	
		Konformer		· · -		tauscht D ₂ O.
		B: 5.80 - 6.	06 NH)	Konformeres	(d, 2H, Ph-2/6)	
		(m, 2H, H-7	7/8)	B: 4.07, 4.14		NH)
				(2* d, 2H, H-		
				12/12'); 6.38		
				(dd, 1H, H-8);		
				6.70 (dd, 1H,		
				H-7)		
	Ţ	$_{(A.B)}$ $(7,8) = 10$.2 (12,12') = 14	•	(7,8) = 10.2;	(7,8) = 8.9;
		Hz)	,	(12,12') = 15.2;	(12,12') = 16.0	(12,12')=
	`	,		$(12_{\rm B}, 12_{\rm B}') = 7.2$		13.4
5	H-Atom	89	82	88	90	87
	H-9	1.85 (ddd)	1.80 (ddd)	1.65 (dd)	1.79 (dd)	1.65 (dd)
	H-9'	2.30 (ddd)	2.20 (ddd)	2.00 - 2.40	2.15 - 2.40 2.15 - 2.40	2.20 (ddd) 2.50 (dd)
	H-5	2.75 (dd)	2.35 2.50 2.75 (ddd)	2.00 - 2.40 2.75 (ddd)	2.65 (ddd)	2.70 (dd)
10	H-5'	3.05 - 3.35 3.05 - 3.35	3.00 - 3.35	2.95 (dd)	3.05 (ddd)	2.95 - 3.20
	H-10'	3.05 - 3.35	3.00 - 3.35	3.10 - 3.30	3.25 (ddd)	2.95 - 3.20
	NCH,	2.45 (s)	2.55 (s)	2.25 (s)	2.40 (s)	2.35 (s)
	OCH,	3.85 (s)	3.85 (s)	3.70 (s)	3.80 (s)	3.75 (s)
15	H-12	3.75 (d)	3.70 (d)	3.58 (d)	3.70 (d)	3.55 - 3.70 3.05 - 4.15
	H-12'	4.10 (d)	4.10 (d)	4.06 (d)	4.08 (d)	3.95 - 4.15 4.60 (b)
	H-4a	4.70 (b)	4.65 (b)	4.58(b)	4.20 (b) 6.05 (d)	5.95 (d)
	H-8	6.05 (d)	6.15 - 6.40 6.15 - 6.40	6.00 - 6.15 6.00 - 6.15	6.20 (d)	6.90 (d)
20	H-7	6.95 (d) 6.60 - 6.75	6.55 - 6.75	6.55, 6.68 (AB)	6.55 - 6.70	6.50 - 6.65
20	H-1/2 weitere	0.00 - 0.75	2.40, 2.50 (2*s,	5.55 - 5.90 (b,	5. 30 (b, 2H	Konformeres B
	Н		6H, N(CH ₃) ₂)	4H tauschen	tauschen D ₂ O,	3.55 - 3.70 (m,
				D_2O , NH),	NH_2);	1H, H-12 _{A/B});
				Konformeres B:	Konformeres B:	3.95 - 4.15 (m,
				6.95 (d, 1H, H-7)	6.35 (d, 1H, H-	1H, H-12' _{A/B});
					8); 6.95 (d, 1H,	4.65 (b, 1H, H-
					H-7)	4a _B); 6.10 (s. 1H.
						H-8 _B); 6.50 -
						6.65 (m, 3H. H-
						$1/2/7_{\rm B}$)
	J _(A,B)	$(5.5^{\circ}) = 17.8;$	(12,12') = 16.0	(1,2) = 8.2;	(12,12') = 15.1	(5,5) = 16.9
	(Hz)	(7.8) = 10.5;		(12,12') = 15.3		$(7_{\mathbf{A}}8_{\mathbf{A}}) = 9.8$
		(9,9) = 13.7;				
		(12,12') = 15.4				
25		(12,12)-15.4				

¹³C-NMR (CDCl₃ [* in DMSO-d₆]; δ (ppm)):

- 86: 24.8 (t, C-5); 31.7 (t, C-9); 41.2 (q, NCH₃); 53.0 (t, C-10); 47.8 (s, C-8a); 55.5 (q, OCH₃); 58.8 (t, C-12); 85.5 (d, C-4a); 111.9 (d, C-8); 122.3 (d, C-2); 125.0 (d, C-7); 125.2 (s, Ph-1); 127.5 (d, Ph-2/6); 129.5 (d, Ph-3/5); 132.2 (d, C-1); 132.3 (s, C-12a); 136.2 (s, C-12b); 143.3 (s, C-3a); 143.8 (s, Ph-4); 145.8 (s, C-3); 149.8 (s, C-6)
- 85 *: 24.5 (t, C-5); 28.1 (q, C(CH₃)₃); 32.4 (t, C-9); 41.2 (q, NCH₃); 48.2 (s, C-8a); 53.1 (t, C-10); 55.5 (q, OCH₃); 59.3 (t, C-12); 79.4 (s, C(CH₃)₃); 86.0 (d, C-4a); 111.7 (d, C-8); 121.5 (d, C-2); 125.5 (d, C-7); 131.2 (d, C-1); 128.5 (s, C-12a); 132.5 (s, C-12b); 143.3 (s, C-3a); 145.6 (s, C-3); 145.8 (s, C-6); 153.0 (s, CO)

(-)-Alkylgalanthaminium-halogenid

2	CII,	CII,	7				\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
Rezeichnung	(-)-Pentylgalanthaminium-bromid	(-)-2-Dimethylaminoethylgalanthaminium-chlorid	(-)-2-Pyrrolidin-N-ethylgalanthaminium-chlorid	(-)-2-Morpholin-N-ethylgalanthaminium-chlorid	(-)-2-Piperidin-N-ethylgalanthaminium-chlorid	(-)-3-Piperidin-N-propylgalanthaminium-chlorid	(-)-Allytgalanthaminium-bromid
Summenformel	C ₂₂ II ₃₁ BrNO ₃ (C3,113,0C1M3,O3 [358,49]	C ₂₄ H ₃₂ CIN3O ₃ [419,97]	C3413;C1N3O4	C3,H1,CIN3O, [434,0]	C3,H3,C1N3O3 [448,03]	CallabaNO. [407,33]
Produkt		16	92	93	+6	95	:

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2.78 mmol) (-)-Galanthamin und 3,84 g (27.8 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Aceton vorgelegt. Nach der Zugabe von 1,5 Äquivalenten Halogenid und einer Spatelspitze Kaliumiodid wurde das Reaktionsgemisch 24-36 Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wurde Kaliumcarbonat abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wurde schließlich durch Säulenchromatographie in Gemisch von Trichlormethan und ammoniakalischem Methanol (9:1) gereinigt.

DC: CHCl₃:MeOH (10% NH₃)= 9:1

Produkt	Ausbeute [% d. Th.]	$^*\alpha_D (25^{\circ}C, c = 1)$	
	71	-83,7°	<u> </u>
91	72	-46,6°	<u> </u>
92	43	-62,5°	120-125
93	94	-52,3°	
94	48	-70,8°	_
95	70	-71,5°	
	41	-74,3°	

11-NAIR [DMSO-d 6; 8 (ppm)]:

0.3	200.0	2.00, 111	2.50, 111	2,00, 111	2,00,5	2.30; m	3.60.	11,00,0	3.00.2	2,00,5	J.10, Dr.d	4,70;1	3,90; m	6.05 del	6.20. d	P '52' 9	D. C. C	2 50-2 60 (m 614	2 × - CH - K-*/	255 (m 2H -CHN.)	3.0-3.20 (m) 6H 3 x	-0-CH;**)	*1 Morpholin
92	2.00 m	2.50; m	2.55 m	2.95. c	2 65° m	3 10 m	3.80.13	4 15 hr d	3.75.8	\$ 15. hr d	4 66.	1,00,1	3,90; in	PP:00'9	6.15; d	P 02 9	6.85 d	1,75 (m. 4H. 2 x CH,*)	2,60 (m, 2H, -CH,-N-)	3,10 (m, 4H, 2 x	-CH ₂ -N-*)	3,80 (in, 2H, -N-CH,-)	* Pymolidin
91	2,10; m	2,30; 111	2,45; m	2,85; s	2.50 m	3.10: m	3,25; m	4.50; br.d	3,80; s	5,05; hr.d	4 70 1		4,10; m	5,95; dd	6,20; d	P :08'9	6,90; d	3,35 (s, 6H, 2 x	CH1-N-)	3,40 (t, 2H, -CH2-N-)	3,90 (t, 2H, -N-CH2-)		
	2,10; m	2,20, m	2,30: m	3,50; s	2,70; br.d	4,25; m	4,30; m	4,90; br.d	3,85, s	5,25, br.d	4,70;1	4.20	11,50,11	6,15; dd	6,45; d	6,70; d	7,10; d	0,95 (1, 311, CH1)	1,35-1,50 (m, 4H,	2.xCH2-)	1,70 (m, 2H, -CH ₂ -)	2,0 (1, 211, -N-CH1-)	
Proton	H ₃ -5	1-1	116-5	CH1-N-	11,-1	11 _b -6	9-11	11,-8	CH ₁ -0-	8-"1-1	H-12a	11.5		C-11	7-1	6-11	11-10	diverse 11					

		30	
Lotor L			
11.5	2,00;111	1,45; 111	2,13; m
	2,20; 11)	2,00, າາ	2,25; m
5-1	2,50, m	2,15; 111	2,50; m
	3.15; s	2,85; s	2,75; s
	2.65; br.d	2,45;.br.d	1 2,56; 111
. j.	3.00; m	3,30; m	3,35; 111
9	3.10:111	3.60; m	3,35; 111
	5.15; br.d	4,45; b. d	i 4,50; m
0-1	3,85; s	3.80; s	3,75; s
\sigma	5,40; br.d	5.05; br.d	5,05; br.d
[2]	1,65,1	4,65; 1	4,65;1
	4.15; m	4.10; 111	4,15; m
: :::	6.15; dd	5.95; dd	5,90; dd
-	6.40, d	6,20; d	6,20; d
2 =	6.70. d	6,75; d	6,85; d
2	7,05; d	p :58:9	b :06:9
H assession H	1 40-1 60 (m. 611, 3 x -C11-*)	1,50-1.65 (m. 6H, 3 x -CH ₂ -*)	4,35 (d, 2H, -N-CH2-)
	2 40 (m. 411, 2 x -C113-N-*)	2,50 (m, 2H, -CH;-CH;-CH;-)	15,70 (d, 211, -C11=C11s)
	2 95 (III, 211, -N-CH3-C11,-N-)	3,10-3.45 (m. 614, 3 x - C112-N-*)	16.30 (m, 111, -CH=CH3)
	4.35 (m, 2H, -N-CH,-CH,-N-)	3,75 (t. 211, -N-C11,-C11,-C11,-)	
	* Piperidin	Piperidin	
-			

13 C-NMIR [DMSO-d 6; 5 (ppm)]:

		<u> </u>	<u> </u>	:	-				<u> </u>									i				\neg
93	28,0; t	30,6; t	52,S; q	45,9; s	50,2; t	66,0; դ	59,7;1	59,7; d	86,8; d	111,8; d	123,8; d	124,S; d	130,0; d	117,5; s	132,5; s	145,5; s	146,2; s	23,1 (t, C-3* u.C-4*) 51,8 (t, -N-CH2-CH2-)	53,4 (t, C-2* u, C-5*) 55,4 (t, 2 x -CH2-N-*)	158,5 (t, -N-CH1-CH1-)	60,1 (t, 2 x -O-CH2-*)	*¹ Morpholin
92	30.8	31,9	43,6	45,9	49,2	55,6	60,1	5,65	9'98	112,0	123,9	125,1	8'671-	0'811	132,6	145,4	146,3	23,1 (t, C-3* u.C-4*)	53,4 (t, C-2* 11. C-5*)	65,0 (t, -CH ₂ -N-)	65,9 (r, -N-CH ₂ -)	*) Рутrolidin
91	31,0; t	32,1; t	44,5; 9	45,9, s	51,6; t	55,6; q	60,3; t	P : 5'65	86,5; d	121,1; d	123,8; d	125,2; d	130,1; d	117.9; s	132,7; s	145,4; s	146,4; s	27,5 (q. CH ₁ -N-)	29,5 (q, CH ₃ -N-)	49,7 (1, -CH1,-N-)	64,9 (1, -N-CH ₂ -)	
	27,9,1	29,6;1	46,2; q	46,2; s	60,1;1	55,7; q	60,1;1	P '8'09	p :0'88	112,0, d	124.9, d	130,0; d	132,3; d	116,0; s	132,3; s	146,0, s	146,1; s	13,5 (q, CH ₃ -)	21,9 (t, CH3-CH2-)	21,9 (t, CIIJ-CH1-CH1-)	22,3 (t, -N-CH ₂ -CH ₂ -)	60,1 (t, -N-CH2-CH2-)
C-Atom	C-1	C-5	CH, P.	C-43	9-)	0-110	C-S	C-2	C-12a	C-3	C-1	6-0	C-10	C-Sa	-E	C-11a	C:I	diverse C	:		<u> </u>	

C-Atom	94	95
1:0	25,9,1	30,8;1
5.5	30,0; t	40,0;1
	46,6, 9	45,9, q
	46,6; s	54,8; s
9)	53,8; t	1,5,55
C114-0-	56,2; g	53,6, η
C-S	1,8,09	59,6; 1
C-2	61,4; d	1,6,65
C-12a	\$8,5; d	86,7; d
6-7	112,4; d	112,0; d
77.0	123,4; d	123.9: d
6-9	125,4; d	125,0; d
01-0	129,8; d	125,0; d
18.7	117,6; s	130,0; s
<u>- </u>	133,0; s	132,5; s
(-11 _a	146,1; s	145.4; s
_ 	146,4; s	146.4; 5
deverse C 22	23.1 (t, C-4*)	(19,3 (1. N-CH;-CH;-CH;-N-)
<u>~ ; </u>	23,9 (t, C-3* u, C-5*)	23,5 (t, C-4*)
<u>~i </u>	21.7 (1N-CH1,-CH1,-N-)	25,0 (t, C-3* u, C-5*)
<u>·^l</u>	1,5 (1, C-2* 11. C-6*)	53,6 (1. C-2* u. C-6*)
<u>ن</u>	0,S (IN-CH,-CH,-N-)	
	¹ Piperidin	*1 Piperidin

(+)-Alkylgalanthamininium-halogenid

_	 				
2	ſ)°.	~		
Bezeichnung	CastlasCinaO. (-)-2-Morpholin-N-ethyloalanthamining ettains	D101103-11111111111111111111111111111111	C23H36CIN3O3 (-)-3-Piperidin-N-propolanthaminima	DUOLUS CHO	
rodukt Summenforme	CallyCIN204	[435,97]	C23H36CIN2O3	[448,03]	
LTOGUKI	96		 97		

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

800 mg (2,78 mmol) (-)-Galanthamin und 3,84 g (27,8 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Aceton vorgelegt. Nach der Zugabe von 1,5 Äquivalenten Halogenid und einer Spatelspitze Kaliumiodid wurde das Reaktionsgemisch 24-36 Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wurde Kaliumcarbonat abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand wurde schließlich durch Säulenchromatographie in Gemisch von Trichlormethan und ammoniakalischem Methanol (9:1) gereinigt.

DC: CHCl₃:MeOH (10% NH₃)= 9:1

Schmelznund 1971	185-190	118-124
Cy (25°C, c = 1)	.+48,60	50,150 :
Ausbeute [% d. Th.]	77	(0)
Produkt	96	31

Neue, substituierte, überbrückte Basen:

Subst.Nr.	J-Nr.	R ₂₃	R ₂₃
120		Benzyl	p-Nitro-phenyl-
121		Benzyl	p-Amino-phenyl
122		Benzyl	p-Chlorphenyl
123		Benzyl	p-Hydroxyphenyl
124		Benzyl	o-Nitrophenyl
125		Benzyl	o-Aminophenyl
126		Benzyl	o-Chlorphenyl
127		Benzyl	o-Dimethylaminophenyl
128		p-Ts	Phenyl
129		Н	Phenyl
130	1.	p-Ts	p-Methylphenyl
131		H	p-Methylphenyl
132		p-Ts	p-Chlorphenyl
133		Н	p-Chlorphenyl
134		p-Ts	p-Fluorphenyl
135		Н	p-Fluorphenyl
136		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl	Phenyl
137		-CH ₂ -CH ₂ -Cl	p-Fluorphenyl
138		-CH ₂ -CH ₂ -OH	t-BOC
139		-CH ₂ -CH ₂ -OH	Benzyl
140		-CH₂-CN	Benzyl
141		-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	Benzyl
142	11	-CH ₂ -CH ₂ -CN	·Benzyl
143	1	-(CH ₂) ₃ -NH ₂	Benzyi
144	 	-CH₂-COOEt	Benzyl
145		t-BOC	-CH(Ph)2

5-Benzyl-2-(4-nitrophenyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan(120)

Zu einer Lösung von 5.30 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan x 2 HBr in 20 ml wasserfreiem DMSO wurden 3.97 g getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ und 2.03 g 4-Fluornitrobenzol zugegeben. Nun wurde 3 Stunden lang bei 80°C magnetisch gerührt, auf 100 ml Wasser gegossen, ausgefallene Kristalle abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 4.10 g (120) als farblose Kristalle (92% d.Th.). Schmp.: 170-173°C. DC: Toluol/Aceton (1:1) oder CHCl₃.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.10 (2H, d), 7.35-7.2 (5H, m), 6.45 (2H, d), 4.40 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.65 (1H, b), 3.45 (2H, dd), 2.95, 2.30 (2H, dd), 2.10, 1.85 (2H, dd)

¹³C-NMR (CDCl₃): 151.14, 139.01, 136.55, 128.26, 126,97, 126.35, 110.42, 60.42, 58.28, 58.191, 53.17, 35.78.

5-Benzyl-2-(4-aminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(121)

4.1 g (120) wurden in 360 ml Ethanol und 20 ml Wasser mit 5 g NH₄Cl und 7 Eisen Pulver unter mech. Rühren 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird über Celite und Aktivkohle filtriert, eingedampft, mit 100 ml Wasser aufgenommen, mittels K₂CO₃ auf pH 10 gebracht und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp:5 mBar:160-170°C): 3.0 g (81% d.Th)(121) als farbloses Öl. DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

H-NMR (CDCl₃):

5

20

25

7.35-7.15 (5H, m), 6.65 (2H, d), 6.45 (2H, d), 4.15 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.50 (H, m) 3.40, 3.30 (2H, dd), 3.20 (2H, b), 2.90,2.70 (2H, dd), 2.05-1.85 (2H, dd)

5-Benzyl-2-(4-chlorphenyl)-2,5diazabicyclo[2.2.1]heptan(122)

1.5 g (121) wurden in 20 ml conc. HCl gelöst und bei 0-5°C eine Lösung von 0.38 g NaNO₂ in 3 ml Wasser zugetropft, sodaß die Temp. unter 5°C blieb. Nun wurde die Lösung auf eine aus 1.61 g CuSO₄ x 5 H₂O, 0.41 g NaCl, 0.39 g NaHSO₃ und 0.23 g NaOH hergestellten Lösung von CuCl in 10 ml HCl conz. getropft und 4 Stunden auf 50°C erwärmt. Nun wurde auf 100 ml Wasser gegossen, mit K₂CO₃ alkalisch gemacht und mit Ether (5 x 100 ml) extrahiert. Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Kp 5 mbar. 135°C) ergaben: 0.6 g (37% d.Th.) (122) als farbloses Öl. DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.40 - 7.15 (7H, m), 6.90 - 6.50 (2H, m), 4.25 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.60-3.45 (H, m), 3.45-3.30 (2H, m), 2.95, 2.70 (2H, dd), 2.10-1.80 (2H, m).

5-Benzyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan(123)

Zu einer Lösung von 1.17 g (122) in 17 ml conz. HCL: wurden 0.35 g NaNO₂ in 5 ml Wasser langsam zugetropft, sodaß die Temperatur unter 5°C blieb. Nun wurde 2 Stunden bei 60°C gerührt, die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 0.05 mbar, 140°C): 0.1 g (123) als farbloses Öl (7.5% d.Th.). DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.50-7.00 (8 H, m), 685-6.40 (2H, m), 4,25 (1H, m), 3.80-3.30 (5H, m), 3.05-2.65 (2H, m), 2.05, 1.90 (2H, dd).

5-Benzyl-2-(2-nitrophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(124)

Zu einer Lösung von 22,3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan x 2 HBr in 110 ml wasserfreiem DMSO wurden 17.6 getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ und 9.0 g 2-Fluornitrobenzol zugegeben. Nun wurde 3 Stunden lang bei 80°C magnetisch gerührt, auf 300 ml Wasser gegossen, ausgefallene Kristalle abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum getrocknet: 19.1 g (124) als farblose Kristalle (96.9% d.Th.), Schmp.: 107-108°C.

DC: Toluol/Aceton (1:1) oder CHCl₃.

20

30

35

15

5

10

H-NMR (CDCI,):

7,75 (h, d) ,7.35 (h, d), 7.30-7.15 (5H, m), 6.85-6.70 (2H, m), 4.30 (H, m), 3.65 (2H, s), 3.55 (2H, m), 2.90 (2H, dd), 2.85 (H, m), 2.00 (2H, dd).

5-Benzvl-2-(2-aminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(125)

5.0 g (124) wurden in 360 ml Ethanol und 20 ml Wasser mit 4 g NH₄Cl und 6.7 Eisen Pulver unter mech. Rühren 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird über Celite und Aktivkohle filtriert, eingedampft, mit 100 ml Wasser aufgenommen, mittels K₂CO₃ auf pH 10 gebracht und mit Ether (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 5 mBar: 160-170 °C): 2.20 g (48,8% d.Th) (125) als farbloses Öl. DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.45-7.20 (5H, m), 7.05-6.65 (4H, m), 3.95-3.65 (5H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.20-3.00 (H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.00-1.85 (2H, m).

5-Benzyl-2-(2-chlorphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(126)

Arbeitsvorschrift analog (122)

Ausbeute nach Kugelrohrdestillation (Kp: 5mbar, 135°C): 0.60 g (37.5% d.Th.) (126) als farbloses Öl. DC: CHCl₃/Methanol (9:1).

- ¹H-NMR (CDCl₃): 7.50-7.20 (6H, m), 6.85-6.55 (3H, m), 4.25 (H, m), 3.85-3.70 (2H, s), 3.65-3.50 (H, b). 3.45-3.30 (2H, m), 3.00, 2.75 (2H, dd), 2.15-1.80 (2H, m)
 - 5-Benzyl-2-(2-dimethylaminophenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan(127)
 - 5-Benzyl-2-(2-methylaminophenyl)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan(127-a)
- 10 0.95 g (125) wurden mit 0.5 g PO(OMe)₃ für 2 Stunden auf 160-180°C erwärmt, abgekühlt, mit 5 ml 30% NaOH hydrolisiert, 10 ml Wasser zugegeben und mit Ether (3 x 10 ml) extrahiert. Eindampfen und Säulenchromatographie (CHCl₃/Methanol 3%) ergaben 0.15 g farbloses Öl (127-a) (15.6% d.Th.) und 0.09 g farbloses Öl (107) (8.5% d.Th.).
- ¹H-NMR (CDCl₃) (127-b): 7.45-7.20 (5H, m), 7.10-6.95 (2H, t), 6.80-6.00 (2H, dd), 3.90-3.65 (4H, m), 3.65-3.40 (2H, dd), 3.50-2.60 (6H, m), 2.0-1.80 (2H, m)
 - ¹H-NMR (CDCl₃) (127): 7.40-7.20 (5H, m), 6.70-6.55 (3H, m), 6.40 (H, m), 3.75 (2H, s), 3.80-3.65 (H, m), 3.60-3.55 (2H, dd), 3.45-3.20 (3H, m), 2.90-2.75 (6H, s,s), 2.30-2.15 (2H, dd).

Herstellung phenylsubstituierter 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane:

Methode	A	В	A	В	A	E	A	В
DC	Petrolether/EtOAc (7:3)	DC: CHCl3/Methanol (9:1)	DC: Petrolether/EtOAc (7:3)	DC: CHCl3/Methanol (9:1)	DC: Petrolether/EtOAc (7:3)	DC: CHCl ₃ /Methanol (9:1)	DC: Petrolether/EtOAc (7:3)	DC: CHCl ₃ /Methanol (9:1)
Schmp/Kp	139-143°C	0.05 mbar/120-130°	149-151°C	0.05 mbar/130-140°C	214-217°C	0.05 mbar/120-130°C	Schmp: 180-184°C	0.05 mbar/120-130°C
Ausbeute	62.5 %	71 %	46 %	65 %	%69	96%	% 55	74 %
Z.	128	129	130	131	132	133	134	135

Methode (A) zur Cyclisierung des Tritosyl-4-hydroxiprolinol:

20 g (35 mmol) Tritosyl-4-hydroxiprolinol werden mit 75 ml Toluol, 9.8 g (100 mmol) Triethylamin, und 35 mmol des entsprechend substituierten Anilins (frisch destilliert oder umkristallisiert) im Stahlautoklaven 3 Stunden lang auf 160-170°C erwärmt. Nach Abkühlen und Öffnen des Autoklaven wird das Produkt mit 100 ml Toluol aus dem Autoklaven ausgespült, einmal mit 100 ml ges. NaCl Lösung und einmal mit 100 ml ges. NaHCO₃ Lösung geschüttelt und die organische Phase über Na₂SO₄ gertrocknet und eingedampft. Das kristaline Produkt wird mit Isopropanol digeriert, filtriert und getrocknet.

10 Methode (B) zur Abspaltung der p-Ts Schutzgruppe

2.5 g Edukt werden in 40 ml Eisessig und 20 ml conz. Schwefelsäure 2 Stunden lang bei 80°C gerührt. Anschließend wird auf 200 ml Eis/Wasser gegossen, mit EtOAc (2 mal 100 ml) extrahiert (EtOAc Phase wird verworfen), die wässrige Phase mit 30% NaOH bis pH 12 versetzt und mit EtOAc (6 x 50 ml) extrahiert. Diese Ethylacetatphase wird eingedampft und kugelrohrdestilliert: farbloses Öl.

NMR-Spektren:

5 .

15

20

25

30

35

5-Phenyl-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (128)

¹H-NMR(CDCl₃): 7.68 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.18 (2H, m), 6.72 (H, t), 6.4 (2H, dd), 4.51 (H, b), 4.32 (H, b), 3.52 (2H, dd), 3.24 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 1.86 (H, d), 1.40 (H, d).

¹³C-NMR(CDCl₃): 146.18, 143.49, 135.27, 129.66, 129.10, 127.18, 116.84, 112.39, 59.98, 56.91, 56.52, 52.25, 36.50, 21.37.

2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (129)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.23 (2H, m), 6.71 (3H, m), 4.30 (H, b), 3.78 (H, b), 3.66 (H, dd), 3.18-2.89 (3H, m), 2.06-1.78 (3H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): 146.92, 129.09, 116.08, 112.41, 59.78, 56.62, 56.22, 49.65, 37.18

5-(4-Methylphenyl)-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (130)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.68 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.00 (2H, d), 6.36 (2H, d), 4.49 (H, s), 4.25 (H, s), 3.53 (H, d), 3.46 (H, dd), 3.26 (H, dd), 3.17 (H, d), 2.41 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.83 (H, d), 1.38 (H, d).

¹³C-NMR (CDCl₃): 144.09, 143.44, 135.35, 129.63, 127.30, 125.96, 112.55, 60.02, 57.06, 56.73, 51.99,

20

30

36,46, 21,36, 20.16.

2-(4-Methylphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (131):

¹H-NMR (CDCl₃): 7.05 (2H, d), 6.48 (2H, d), 4.25 (H, s), 3.77 (H, s), 3.68 (H, dd), 3.16 (H, dd) 3.02 (H, dd), 2.92 (H, dd), 2.24 (3H, s), 1.95 (H, d), 1.82 (H, b), 1.80 (H, d).

5-(4-Chlorphenyl)-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (132)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.52 (2H, d), 7.13 (2H, d), 6.96 (2H, d), 6.22 (2H, d), 4.38 (H, s), 4.12 (H, s), 3.40-3.29 (2H, m), 3.12 (H, dd), 3.03 (H, dd), 2.30 (3H, s), 1.73 (H, d), 1.28 (H, d).

¹³C-NMR (CDCL₃/DMSO): 144.70, 143.30, 134.58, 129.44, 128.40, 126.77, 120.58, 113.34, 59.60, 56.73, 56.44, 51.81, 36.09, 21.00.

2-(4-Chlorphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (133)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.14 (2H, d), 6.45 (2H, d), 4.23 (H, s), 3.76 (H, s), 3.62 (H, d), 3.08 (H, d), 3.00 (H, d), 2.89 (H, d), 1.92 (H, d), 1.81 (H, d), 1.56 (H, b).

¹³C-NMR (CDCl₃): 145.53, 128.78, 120.56, 113.44, 59.77, 56.83, 56.19, 49.50, 37.26

5-(4-Fluorphenyl)-2-p-tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (134)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.68 (2H, d), 7.27 (2H, d), 6.82-6.95 (2H, m), 6.40-6.29 (2H, m), 4.49 (H, s), 4.23 (H, s), 3.52 (H, d), 3.46 (H, dd), 3.25 (H, dd), 3.13 (H, d) 2.41 (3H, s), 1.86 (H, d), 1.41 (H, d).

¹³C-NMR (CDCl₃): 157.63, 152.96, 143.56, 142.80, 142.77, 135.21, 129.65, 127.17, 115.73, 115.29, 113.20, 113.05, 59.97, 57.35, 56.93, 51.79, 36.60, 21.34.

2-(4-Fluorphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (135)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.05-6.83 (2H, m), 6.52-6.28 (2H, m), 4.20 (H, s), 3.76 (H, s), 3.64 (H, dd), 3.10 (H, d), 3.00 (H, dd), 2.88 (H, d), 1.96 (H, d), 1.81 (H, d), 1.76 (H, b).

¹³C-NMR (CDCl₃): 157.27, 152.63, 143.61, 115.67, 115.32, 113.13, 112.98, 60.21, 57.04, 56.27, 49.21, 37.29

5-(3-Chlorpropyl)-%2-phenyl-2.5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (136)

10

15

25

30

35

1.0 g (5.7 mmol) (129), 0.23 g (5.7 mmol) Natriumamid und 20 ml Toluol werden 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nun werden 0.93 g (5.7 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan in 10 ml Toluol über 20 Min zugetropft und 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gekocht. nach Abkühlen wird mit 2n HCl (2 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 30% NaOH alkalisch gemacht und mit Toluol (3 x 40 ml) extrahiert.

Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Kp: 0.05 mbar, 120-130°C) ergaben 0.97 g (70.4% d.Th.) (136) als farbloses Öl

DC: CHCl₃/Methanol (9:1)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.19 (2H, m), 6.69 (3H, m), 4.27 (H, b), 3.68 (H, b), 3.60 (H, dd), 3.18-2.89 (5H, m), 2.36-1.36 (7H, m).

5-(2-Chlorethyl)-2-(4-fluorphenyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (137):

1.0 g (5.2 mmol) (135), 0.21 g (5.3 mmol) Natriumamid und 20 ml Toluol werden 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nun werden 0.77 g (5.2 mmol) 1-Brom-3-chlorethan in 10 ml Toluol über 20 Min zugetropft und 2 Stunden bei Rückflußtemperatur gekocht. nach Abkühlen wird mit 2 n HCl (2 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 30% NaOH alkalisch gemacht und mit Toluol (3 x 40 ml) extrahiert. Eindampfen und Kugelrohrdestillation (Kp: 0.05 mbar, 100-120°C) ergaben 0.76 g (56.7% d.Th.) (137) als farbloses Öl

DC: CHCl₃/Methanol (9:1)

¹H-NMR (CDCl₃): ¹H-NMR (CDCl₃): 7.05-6.83 (2H, m), 6.52-6.28 (2H, m), 4.20 (H, s), 3.76 (H, s), 3.64 (H, dd), 3.10 (H, d), 3.00 (H, dd), 2.88 (H, d), 2.66-2.28 (2H, m), 2.20-1.90 (2H, m) 1.96 (H, d), 1.81 (H, d), 1.76 (H, b).

 $2-t-Boc-5-(2-hydroxyethyl)-2, 5-diazabicyclo [2.2.1] heptan \ (138)$

In eine Lösung von 2.5 g 2-t-Boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 50 ml Methanol werden unter Rühren bei 20°C 1.5 Stunden lang gasförmiges Ethylenoxyd langsam eingeleitet, wobei die Temperatur auf 35°C ansteigt. Die Lösung wurde eingedampft und das ölige Rohprodukt kugelrohrdestilliert (Kp: 0.05 mbar, 90-100°C): 1.60 g (138) als farbloses Öl (52.5% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 4.31 (H, d), 3.54 (2H, t), 3.40 (H, d), 3.18 (H, dd), 2.92 (H, dd), 2.73 (2H, m), 2.56 (H, d), 1.84 (H, d), 1.72 (H, d), 1.54 (9H, s)

¹³C-NMR (CDCl₃): 157.80, 79.21, 61.76, 61.24, 59.82, 59.68, 56.40, 56.09, 55.73, 55.43, 49.95, 49.21. 36.01, 35.36, 28.27

2-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (139)

Arbeitsvorschrift: siehe (138).

Ausbeute: 83.3% d.Th. (139) als farbloses Öl, Kp (0.005 mbar, 120-130°C)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.30 (5H, m), 3.67-3.74 (2H, d), 3.55 (2H, m), 3.30 (2H, b), 3.20 (H, b), 2.87 (H, dd), 2.75 (H, dd), 2.71 (H, t), 2.67 (2H, m), 1.78 (H, m), 1.68 (H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.63, 128.29, 128.09, 126.65, 62.49, 61.16, 59.80, 58.19, 56.45, 56.26, 56.19, 33.64

2-Benzyl-5-cyanomethyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (140)

10

15

5

Zu einer Lösung von 3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 40 ml wasserfreiem Toluol wurden 3 g getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ sowie 1.3 ml frisch destilliertes Chloracetonitril zugegeben und 10 Stunden unter heftigem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und eingedampft. Kugelrohrdestillation (Kp: 0.01 mbar, 110-120 °C) ergab 3.57 g (140) als farbloses Öl (97% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.41-7.18 (5H, m), 3.65, 3.75 (2H, d), 3.53, 3.46 (2H, d), 3.45 (H, b), 3.37 (H, b), 3.04 (H, d), 2.73 (H, d), 2.71 (H, dd), 2.68 (H, d), 1.82 (H, d), 1.77 (H, d).

- ¹³C-NMR (CDCl₃): 139.41, 128.08, 127.92, 126.51, 117.03, 62.47, 61.39, 57.97, 57.09, 55.97, 41.23, 33.00.
 - 2-Benzyl-5-(2-aminoethyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (141)
- Eine Lösung von 5.74 g (25.3 mmol) (140) und 50 ml NH₃ wurden in Methanol mit 2 g Raney-Nickel im Stahlautoklaven bei 100 Bar H₂ und 100°C 2 Stunden hydriert. Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung eingedampft und kugelrohrdestilliert (Kp: 0.01 mbar, 135-145°C): 5.02 g (141) als farbloses Öl (87% d.Th.).
- ¹H-NMR (CDCl₃): 7.18 (5H, m), 3.70 (2H, d), 3.23 (2H, b), 2.69-2, 42 (8H, m), 1.71 (H, ddd), 1.65 (H, ddd), 1.70 (2H, b).
 - ¹⁵C-NMR (CDCl₃): 139.62, 127.92, 127.65, 126.19, 62.15, 61.15, 57.92, 57.30, 56.19, 55.91, 40.80, 33.32
 - 2-Benzyl-5-cyanoethyl-2.5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (142)

35

Zu einer Lösung von 3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 40 ml wasserfreiem Toluol wurden 2.5 g frisch destilliertes Acrylnitril zugegeben und 24 Stunden unter heftigem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und eingedampft. Kugelrohrdestillation (Kp: 0.01 mbar, 120-130°C) ergab 3.43 g (142) als farbloses Öl (88% d.Th.).

10

15

20

25

¹H-NMR (CDCl₃):7.39-7.17 (5H, m), 3.70 (2H, d), 3.30 (H, b), 3.26 (H, b), 2.88-2.59 (4H, m), 2.74 (H, d) . 2.63 (H, dd), 2.42 (2H, t), 1.75 (H, dd), 1.64 (H, dd).

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.50, 128.17, 127.99, 126.57, 118.64, 62.40, 61.15, 58.68, 56.59, 55.91, 49.77, 33.66, 18.21

2-Benzyl-5-(2-aminopropyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan (143) analog: (141)

Ausbeute: 83.7% d.Th. farbloses Öl, Kp (0.01): 120-130°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.18 (5H, m), 3.70 (2H, d), 3.31 (H, b), 3.16 (H, b), 2.91-2.48 (8H, m), 2.22 (2H, b), 1.71 (2H, m), 162 (H, d), 149 (H, d)

¹³C-NMR (CDCl₃): 139.46, 127.76, 127.54, 126.03, 61.55, 60.90, 57.76, 56.08, 55.32, 51.58, 39.99, 33.05, 31.97

2-(5-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan)-essigsäureethylester (144)

Zu einer Lösung von 3 g 2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in 40 ml wasserfreiem Toluol wurden 2.5 g Bromessigsäureethylester und 3 g getrocknetes, fein verriebenes K₂CO₃ zugegeben und 8 Stunden unter heftigem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde abgekühlt, filtriert und eingedampft. Kugelrohrdestillation (Kp: 0.01 mbar, 125-130°C) ergab 1.79 g (144) als farbloses Öl (40 % d.Th.)

¹³C-NMR (CDCl₃): 170.96, 139.44, 128.14, 128.03, 126.62, 62.31, 61.64, 60.36, 58.06, 56.90, 55.47, 55.33, 33.74, 14.03

2-tBoc-5-diphenylmethyl-2-5-diazabicyclo][2.2.1]heptan (145)

Zu einer Lösung von 1.5 g 2-t-Boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan in wasserfreiem THF wurden 0.8 g

Triethylamin und1.55 g Diphenylmethylchlorid zugegeben und 4 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt.

Nun wurde THF abgedampft, mit 50 ml ges. NaHCO₃ Lösung aufgenommen und 3 x mit 30 ml Ether extrahiert. Eindampfen ergab 2.2 g gelbliche Kristalle (145) (78% d.Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.48-7.11 (10 H, m), 4.81 (H, b), 4.31 (H, d), 3.40 (H, d), 3.18 (H, dd), 2.92 (H, dd), 2.56 (H, d), 1.84 (H, d), 1.72 (H, d), 1.54 (9H, s)

Literaturliste

5

25

- S.Y.Han, J.E. Sweeney, E.S. Bachmann, E.J. Schweiger, J.T. Coyle, B.M. Davis, M.M. Joullie, Eur.J.Med.Chem. 27, 673-687 (1992)
- 2) T. Kametani, K. Yamaki, S. Yaki, K. Fukumoto, J.Chem.Soc. (C), 2602 (1969)
- 3) T. Kametani, K. Shishido, E. Hayashi, J. Org. Chem., 36, 1259 (1971)
- 10 4) T. Kametani, C. Seino, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, J. Chem. Soc., 1043-1047 (1971)
 - 5) T. Kametani, K. Yamaki, T. Terui, S. Shibuya, K. Fukumotor, J. Chem. Soc. Perkin I, 1513-1516 (1972)
- 15 6) T. Kametani, K. Yamaki, T. Terui, J. Het. Chem. 10, 35-37 (1973)
 - 7) J. Szewczyk, A. Lewin, F.I. Caroll, J. Het. Chem 25, 1809-1811 (1988)
- R. Vlahov, D. Krikorian, G. Spassov, M. Chinova, I. Vlahov, G. Parushev, G. Snatzke, L. Ernst, K. Kieslich, W. Abraham, W. Shedrick, Tetrahedron 45, 3329 (1989)
 - 9) P. Strehlke, G.A. Hoyer, E. Schröder, E. Arch, Pharm. 388 (2), 94-109 (1975)
 - 10) M. Ishizaki, K. Ozaki, A. Kanematsu, T. Isoda, O. Hoshino, J. Org. Chem. 58, 3877-3885 (1993)
 - 11) C. Nogueiras, W. Döpke, G. Lehmann, tetrahedron Letters 35, 3249-3250 (1971)
 - 12) H.H. Wassermann, R.J. Gambale, Tertrahedron 48 (35), 7059-7070 (1992)
- J.M. Pons, A. Pommier, J. Lerpiniere, P. Kocienski, J. Chem. Soc., Perkin Trans 114, 1549-1551
 (1993)
 - 14) T. Kioshi, Yakugaku Zhassi, 104, 1009 (1984)
- 35 15) B.M. Davsis, Pat WO 88/08708 A1 (1988)
 - 16) Stichting Biomed. Res., Pat NL 88000350 A1 (1989)
 - 17) J. Bastida; F. Viladomat; J.M. Llabres, S. Quiroga, C. Codina, M. Rubiralta, Planta Med. 56, 123.

ERSATZBLATT (REGEL 26)

15

25

35

1990

S.J. Han, S.C. Mayer, E.J. Schweiger, B.M. Davis, M.M. Joullie, Boorg, Med. Chem. Lett. 1, 579, 1991

19) D. Albrigt, N. Goldmann, Pat. 64219 (1968)

- 20) H. G. Boit, W. Döpke, A.W. Beitner, Chem. Ber. 90,2197 (1957)
- 10 21) R. Matusch, M. Kreh, U. Müller, Helv. Chim. Acta 77, 1611 (1994)
 - 22) H.M. Fales, L.D. Gioffrida, W.C. Wildmann, J.Am. Chem. Soc. 78, 4145 (1956)
 - 23) S. Kobayashi, K. Satoh, S. Numata; T. Hingu, M. Kihara, Phytochemistry 30, 675 (1991)
 - 24) R.W. Kosley, L. Davis, V. Taberna, Pat. EP 653427 A1 (1995), US 93-137440
 - 25) R.W. Kosley, L. Davis, V. Taberna, Pat. EP 649846 A1 (1995), US 93-137444
- 20 26) R.W. Kosley, L. Davis, V. Taberna, Pat. EP 648771 A1 (1995), US 93-137443
 - 27) W.S.K. Kaisha, EP 393400 (1990), JP 82321 (1989), JP 238064 (1989)
 - 28) D.L. Romero e.y., Pat WO 91-09849 (1991), US 90-07390 (1990)
 - 29) J.E. Arrowsmith, Pat. EP 324543 (1989), GB 8800694 (1988)
 - 30) D.G. Hutchinson, Pat. WO 9323384 (1993), US 92-880432 (1992)
- 30 31) P.S. Portoghese, A.A. Mikhail, J.Org. Chem. 31, 1059 (1966)
 - 32) T.F. Braish, D.E. Fox, J. Org. Chem., 55, 1684-1687 (1990)
 - 33) S. Ziklova, K. Ninov, Tr. Nauchniozsled. Khim. Farm. Inst. 12, 35-46 (1982)
 - 34) K. Fujii, K. Tomino, H. Watanabe, J. Pharm. Soc. Japan 74, 1049-51 (1954)
 - H.G. Morren, R. Danayer, R. Linz, J. Mathieu, H. Strubbe, S. Trolin, Ind. Chim. Belge 22, 409-416 (1957)

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- D.C. Jones, M.A. Winter, K.S. Hirsch, N. Stamm, H.M. Taylor, J. Med. Chem. 33 (1), 416-429 (1990)
- 37) G.L.Regnier, C.G. Guillonneau, J.L. Duhault, F.P. Tisserand, G. Saint-Romas, S.M. Holstorp, Eur. J. Med. Chem 22, 243-250 (1987)
 - 38) G.E. Martin e.a., J. Med. Chem. 32, 1056 (1989)
- 39) Z. Budai, Hpat. HU 61737 (1991)

10

- 40) D.W. Smith, Pat. EP 345808 (1988), US 204845 (1988), US 338253 (1989)
- 41) J.P. Yevich, EP 400661 (1990), US 360657 (1989), US 503197 (1990)
- 15 42) T.F. Braish, Pat.EP 397351 (1990), US 350423 (1989), US 423063 (1989)
 - am 15. Oktober 1995 bekanntgemachte österr. Patentanmeldung 1980/94 vom 21. Oktober 1994
 - 44) G.L. Ellmann K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherstone, Biochem, Pharmacol. 7, 88 (1961).

10

15

Patentansprüche:

1 Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

 R_3 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_6 R_6

Formel (I)

wobei R₁, R₂ entweder gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, NH₂, CF₃ oder eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-oder (Ar)Alkyloxygruppe oder eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere (C₁-C₆) gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert ist oder

eine COOH, COO(Ar)Alkyl, CONH, CON(Ar)Alkyl Gruppe oder

-(CH₂)_n-Cl, -(CH₂)_n-Br, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-CN, -(CH₂)_n-NC, darstellen, wobei R₁-R₂ auch gemeinsam als -CH=CH-CH=CH-, -O-(CH₂)_n-O-, mit n = 1-3 definiert sein können, R₃ = R₁, insbesondere OH und OCH₃, weiters R₂-R₃ gemeinsam: -O-(CH₂)_n-O- bilden können, wobei n = 1-3

25 R₄, R₅ entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-, (Ar)Alkinyl- mit

S-R₈, wobei R₈ Wasserstoff oder eine niedere (C_1 - C_{10}), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist

SO-R₈, SO₂R₈

OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS),

O-CS-N-R₈ (Thiourethane),

O-CO-N-R9, wobei R9 die folgenden Bedeutungen hat:

5 O-CO-R₈ (Ester, R₈ siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem Substituitionsmuster von Aminosäuren. wie

weiters: R₄, R₅ = gemeinsam Hydrazone (=N-NH-R₁₀, =N-N(R₁₀, R₁₁), Oxime (= N-O-R₁₁) wobei R₁₀
Wasserstoff, eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder
(Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe
ist und R₁₁ Wasserstoff, eine niedere (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte
(Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist.
sowie Substituenten vom Typ:

 Y_1 , $Y_2 = O$, S, NH oder N-R₁₀ (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

wobei für den Fall, daß $R_4 \neq H$ darstellt R_5 auch OH bzw. für den Fall daß $R_5 \neq H$ darstellt R_4 auch OH sein kann.

G₁, G₂: gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

-C(R₁₃, R₁₄)-, wobei R₁₃, R₁₄ Wasserstoff, OH, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Aryl, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe 30 (C₃ bis C_TSpiroring) sein können.

Weiters G₁ und G₂ gemeinsam

25

10

mit m = 1 bis 7 darstellt.

 G_3 : -CH₂- oder =CO darstellt;

eine Gruppe $-(G_4)_p$ - $(G_5)_q$ - G_6 mit p,q = 0-1 darstellt, in der G_4 folgende Definitionen erfüllt: $-(CH_2)_{r}$ -, $-C(R_{15}, R_{16})$ - $(CH_2)_{r}$ -, mit r = 1-6 und R_{15} , R_{16} = Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe, -O-, oder -NR₁₅-

10

5

$$CH_2$$
)s

CH

CH

CH

mit s = 1-4, t = 0-4

, also ein ortho, meta, oder para disubst. Aromat

wobei $G_7 = NR_{15}$, O oder S darstellt,

 G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß p = 1 ist zusätzlich -S- darstellt, G6 folgende Definitionen erfüllt:

20

15

$$R_{17}$$
 R_{18}
 R_{19}
 R_{20} mit

25

R₁₇, R₁₈, R₁₉ und R₂₀ sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei R₁₇ und R₁₈ bzw. R₁₉ und R₂₀ gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

 $G_8 = O, S, NH, NR_{21}, -(CH_2)_{n}$ -,

30

R₂₁ = CHO, COOR₁₇, oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere mehrere F, Cl, Br, J, NO2, NH2, OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF3, CHO, COOH, COOAlkyl, SO3H, SH, S-AlkylGruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondere 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl) oder

eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃ Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist.

G6 kann weiters sein:

5

10

15

20

25

30

35

$$(CH_2)s$$

$$R_{17}$$
 $(CH_2)n$

$$R_{18}$$
 $CH_2)n$

$$R_{18}$$
 $CH_2)n$

$$(CH_2)n$$

$$(CH_2)n$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)s$$

$$(CH_2)m$$

$$(CH_2)m$$

$$(CH_2)m$$

$$(CH_2)m$$

$$(CH_2)m$$

$$(CH_2)m$$

$$(CH_2)s$$

-CHO, COOR₁₇, -CONR₁₇

eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)Alkenyl-, (AR)Alkinyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppe,

-O-R₁₇, -NR₁₇R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC.

R₇ ist gleich R₆ oder stellt -O⁽⁻⁾ (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R₆ und R₇ auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

[X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbare anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R_5 und R_6 vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.

Z = N, bzw. N⁺ für den Fall, daß R₆ und R₇ gemeinsam vorhanden sind und R₇ ungleich O ist.

2. Verbindung der allgemeinen Formel (II)

$$R_3$$
 R_2
 R_1
 R_2
 R_3
 R_4
 R_5
 R_6
 R_6
(Formel (II))

wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (III), insbesondere 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane

$$R_{23}$$
 $(CH_2)s$
 R_{17}
 $(CH_2)n$
 R_{18}
 R_{22}
 $(Formel III)$

wobei R₂₂

ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere, F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃, CHO, COOH, COOAlkyl, SO₃H, SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest oder eine Methylgruppe, welche durch 2 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO₂, NH₂, OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF₃, CHO, COOH, COOAlkyl, SO₃H, SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

25

5

10

15

20

 R_{17} , R_{18} , n, s, die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und $R_{23} = -(G_5)_q - (G_4)_p - G_9$

wobei G_4 und G_5 die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und G_9 definiert ist als:

30

Wasserstoff, F. Cl. Br, J, OH, O-Ts, O-Ms, O-Triflat, COOH, COCl CHO, -O-R₁₇,-NR₁₇R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC oder andere für nukleophile Substitutionen, Additionsreaktionen, Kondensationsreaktion etc. geeignete Gruppen.

4. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel:

35

20

5. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel:

- Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutischen Wirkstoff eine, zwei oder mehrere der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 5 enthält.
 - 7. Verwendung einer, zweier oder mehrerer der in Verbindungen der Ansprüche 1 bis 5, deren Enantiomeren und/oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände.
 - 8. Verwendung einer, zweier oder mehrer der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 5, deren Enantiomeren und/oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Trisomie 21 oder verwandter Trisomiesyndrome.

Int onal Application No PCT/AT 97/00074

A. CLAS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER CO7D491/10 A61K31/55 C07D4 223:00)	91/14 //(C07D491/10,317	7:00,
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national	classification and IPC	
B. FIELD	DS SEARCHED		
IPC 6			
	ation searched other than minimum documentation to the extent		
Electronic	data base consulted during the international search (name of dat	a base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUI	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of t	he relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88 08708 A (BONNIE DAVIS) 17 1988 see claims; example 2	7 November	1,6-8
X	EP 0 653 427 A (HOECHST ROUSSEI May 1995 see claims; examples	L PHARMA) 17	1,6-8
X	NL 8 800 350 A (STICHTING BIOME RESEARCH) 1 September 1989 see claims; examples	EDICAL	1,6-8
X	US 5 428 159 A (SHIEH WEN-CHUNG June 1995 see claims; examples & WO 95 27715 A cited in the application	G ET AL) 27	1,6-8
		-/	
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in	n annex.
"A" docume consider filing of filing of the cutation of the cu	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	To later document published after the inter- or priority date and not in conflict wit cited to understand the principle or th invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an int document is combined with one or mo ments, such combination being obvious in the art. "&" document member of the same patent	th the application but early underlying the claimed invention be considered to comment is taken alone claimed invention ventive step when the ore other such docusts to a person skilled
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	arch report
3	July 1997	1 0. 07. 97	
Name and m	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (-31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Authonzed officer De Jong, B	

Interpolication No
PCT/AT 97/00074

		PCT/AT 97/00074	
(Continua	on) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	In all	vant to claim No.
ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reid	vant to train 140.
	EP 0 236 684 A (BONNIE DAVIS) 16 September 1987 cited in the application		1,6-8
·,X	see the whole document WO 96 12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH ;CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHAN) 2 May 1996		1,6-8
	see the whole document US 3 947 445 A (HENRY DAVID W ET AL) 30		3
	March 1976 see examples 11,12 EP 0 345 808 A (BRISTOL MYERS CO) 13		3
	December 1989 see example 5		2
(JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, WASHINGTON US, pages 2898-2909, XP002034280 P. REMUZON: "Fluoronaphthyridines as antibacterial agents" see compound 6		3
	Ÿ-		

International application No. AT97/00074

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 first sheet)
This int	ernational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. X	Claims Nos.: 1, 3, 6-8 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: The search for claims 1, 3 and 6-8 yielded so many documents prejudicial to novelty that the search report cannot be seen as complete. Only some examples of these documents have been
3.	cited. (Cf. PCT Rule 33.3(b).) Claims Nos.:
B x II	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)
	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
^{2.}	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4 . 🔲 j	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	n Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

information on patent family members

Inte Inal Application No PCT/AT 97/00074

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8808708 A	17-11-88	CA 1338326 A AU 632458 B AU 1808488 A CA 1326632 A JP 2503794 T EP 0363415 A	14-05-96 07-01-93 06-12-88 01-02-94 08-11-90 18-04-90
EP 0653427 A	17-05-95	AU 7581494 A CA 2118174 A CN 1111245 A CZ 9402546 A FI 944821 A JP 7188240 A NO 943893 A PL 305456 A ZA 9408062 A	04-05-95 16-04-95 08-11-95 13-09-95 16-04-95 25-07-95 18-04-95 06-06-95
NL 8800350 A	01-09-89	NONE	
US 5428159 A	27-06-95	AU 3091495 A WO 9527715 A	30-10-95 19-10-95
EP 0236684 A	16-09-87	US 4663318 A AU 593051 B AU 6760987 A DE 3779149 A JP 8000778 B JP 62215527 A	05-05-87 01-02-90 16-07-87 25-06-92 10-01-96 22-09-87
WO 9612692 A	02-05-96	AT 401058 B AT 198094 A AU 3693895 A NO 971645 A NO 971796 A	25-06-96 15-10-95 15-05-96 07-05-97 28-05-97
US 3947445 A	30-03-76	US 3905979 A US 3951980 A	16-09-75 20-04-76
EP 0345808 A	13-12-89	US 4954502 A AT 116982 T	04-09-90 15-01-95

information on patent family members

Interpolication No PCT/AT 97/00074

Patent document cited in search report	Publication. date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0345808 A		AU 624147 B	04-06-92
		AU 3628289 A	14-12-89
		CA 1337421 A	24-10-95
•		CY 1846 A	08-03-96
		DE 68920482 D	23-02-95
		DE 68920482 T	01-06-95
		ES 2067500 T	01-04-95
		FI 95698 B	30-11-95
	•	HK 83295 A	01-06-95
		IE 66569 B	24-01-96
		JP 2085277 A	26-03-90
		NO 174296 B	03-01-94
		PT 90805 B	31-10-94
		SG 9590746 A	01-09-95

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

ink males Aktenzeichen PCT/AT 97/00074

IPK 6	223:00)	/14 //(C07D491/10,317	:00,	
	sternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen I	Classifikation und der IPK		
	RCHIERTE GEBIETE ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssym	bole)		
IPK 6	C07D			
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen,	soweit diese unter die recherchierten Gebiet	e fallen	
Wahrend de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegnffe)	
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategone*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Anga	ibe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	
х	WO 88 08708 A (BONNIE DAVIS) 17.1 1988	November	1,6-8	
	siehe Ansprüche; Beispiel 2			
X	EP 0 653 427 A (HOECHST ROUSSEL 17.Mai 1995	PHARMA)	1,6-8	
	siehe Ansprüche; Beispiele			
Х	NL 8 800 350 A (STICHTING BIOMED RESEARCH) 1.September 1989 siehe Ansprüche; Beispiele	ICAL	1,6-8	
X	US 5 428 159 A (SHIEH WEN-CHUNG 27.Juni 1995 siehe Ansprüche; Beispiele & WO 95 27715 A in der Anmeldung erwähnt	ET AL)	1,6-8	
		-/		
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentiamilie		
*Besondere Kategonen von angegebenen Veröffentlichungen A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist K Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlichungen dieser Veröffentlichung, die heansprüchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beansprüchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen veröffentlichung won besonderer Bedeutung, die beansprüchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beansprüchte Erfindung veröffentlichung von besonderer Bedeutung der finderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden veröffentlichung von besonderer Bedeutung der finderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden veröffentlichung von besonderer Bedeutung der finderischer Tätigke				
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re-	cherchenberichts	
3	.Juli 1997	1 0. 07. 97	,	
Name und Postanschnit der Internationale Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter				
	Europáisches Patentamit, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (- 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (- 31-70) 340-3016	De Jong, B		

2

Inte males Aktenzeichen
PCT/AT 97/00074

C.(Fortsetzu	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	Dan Armuch Ne
Kategone"	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Te	eile Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 236 684 A (BONNIE DAVIS) 16.September 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1,6-8
Р,Х	WO 96 12692 A (WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GMBH ;CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHAN) 2.Mai 1996 siehe das ganze Dokument	1,6-8
X	US 3 947 445 A (HENRY DAVID W ET AL) 30.März 1976 siehe Beispiele 11,12	3
X	EP 0 345 808 A (BRISTOL MYERS CO) 13.Dezember 1989 siehe Beispiel 5	3
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, 1992, WASHINGTON US, Seiten 2898-2909, XP002034280 P. REMUZON: "Fluoronaphthyridines as antibacterial agents" see compound 6	3

I....nationales Aktenzeichen

PCT/AT 97/00074

Feld I Bemerkungen zu den Abspruchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen naben (Portsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
emaß Artikel (7(2)a) wurde aus folgenden Gründen für besummte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt
Anspruche Nr. Anspruche Nr. weil Sie sich auf Gegenstande beziehen, zu deren Recherche die Behorde nicht verpflichtet ist, namuch
2. X Anspruche Nr. 1, 3, 6-8 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, namlich Die Recherche für Ansprüche 1, 3, 6-8 ergab so viele neuheitsschädliche
Dokumente, dass der Recherchenbericht nicht als vollständig anzusehen ist. Es sind nur einige Beispiele dieser Dokumente zitiert worden. (Vgl. Regel 33.3 (b), PCT).
3. Anspruche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehorde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Anspruche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusatzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hatte, hat die Internationale Recherchenbehorde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
Da der Anmelder nur emige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, namuch auf die Ansprüche Nr.
Der Anmeider hat die erforderlichen zusatzlichen Recherchengebuhren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchengebuhren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenoenicht beschrankt sich daher auf die in den Anspruchen zuerst erwannte Erfindung; diese ist in folgenden Anspruchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusatzlichen Gebühren wurden vom Anmeider unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusatzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Formolatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt : (1))(Juli 1992)

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte males Aktenzeichen
PCT/AT 97/00074

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffendichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffendichung
WO 8808708 A	17-11-88	CA 1338326 A AU 632458 B AU 1808488 A CA 1326632 A JP 2503794 T EP 0363415 A	14-05-96 07-01-93 06-12-88 01-02-94 08-11-90 18-04-90
EP 0653427 A	17-05-95	AU 7581494 A CA 2118174 A CN 1111245 A CZ 9402546 A FI 944821 A JP 7188240 A NO 943893 A PL 305456 A ZA 9408062 A	04-05-95 16-04-95 08-11-95 13-09-95 16-04-95 25-07-95 18-04-95 06-06-95
NL 8800350 A	01-09-89	KEINE	
US 5428159 A	27-06-95	AU 3091495 A WO 9527715 A	30-10-95 19-10-95
EP 0236684 A	16-09-87	US 4663318 A AU 593051 B AU 6760987 A DE 3779149 A JP 8000778 B JP 62215527 A	05-05-87 01-02-90 16-07-87 25-06-92 10-01-96 22-09-87
WO 9612692 A	02-05-96	AT 401058 B AT 198094 A AU 3693895 A NO 971645 A NO 971796 A	25-06-96 15-10-95 15-05-96 07-05-97 28-05-97
US 3947445 A	30-03-76	US 3905979 A US 3951980 A	16-09-75 20-04-76
EP 0345808 A	13-12-89	US 4954502 A AT 116982 T	04-09-90 15-01-95

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seihen Patentfamilie gehören

Inte onales Aktenzeichen
PCT/AT 97/00074

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der. Veröffentlichung	Mitglied(er) det Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0345808 A		AU 624147 B	04-06-92
		AU 3628289 A	14-12-89
		CA 1337421 A	24-10-95
		CY 1846 A	08-03-96
		DE 68920482 D	23-02-95
		DE 68920482 T	01-06-95
		ES 2067500 T	01-04-95
		FI 95698 B	30-11-95
		HK 83295 A	01-06-95
		IE 66569 B	24-01-96
		JP 2085277 A	26-03-90
		NO 174296 B	03-01-94
		PT 90805 B	31-10-94
		SG 9590746 A	01-09-95